Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Lehrstuhl II, Direktor: Prof. Dr. med. R. Jacob

Effekte eines mehrwöchigen Schwimmtrainings auf die Anpassungsfähigkeit des Rattenherzens an Hypo- und Hyperkapnie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rolf Alexander Walter Beyer
aus Ansbach

1982

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Lehrstuhl II, Direktor: Prof. Dr. med. R. Jacob

Effekte eines mehrwöchigen Schwimmtrainings auf die Anpassungsfähigkeit des Rattenherzens an Hypo- und Hyperkapnie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Rolf Alexander Walter Beyer
aus Ansbach

1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. Ritter
1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Kissling, Tübingen
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. C. Albers, Regensburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. METHODEN	4
2.1. Versuchstiere	4
2.2. Schwimmtraining	4
2.3. Präparation und Versuchsablauf	5
2.4. Originalregistrierung und Legende	11
2.5. Berechnung der Wandspannung des linken Ventrikels und deren erster Ableitung nach der Zeit	12
2.6. Statistische Auswertung	14
3. VORVERSUCHE	15
3.1. Einführung der Carbogenbeatmung	15
3.2. Applikation von Betablockern	15
3.3. Beschreibung der endgültigen Versuchsanordnung	18
4. ERGEBNISSE	20
4.1. Herz- und Körpergewichte	20
4.2. Qualitative Wirkungen von Hypo- und Hyperkapnie auf die Herzmechanik am Beispiel einer Originalregistrierung	21
4.3. Quantitative Auswertungen	24
4.3.1. Beziehungen zwischen Ventrikeldruck und pCO_2 während der Früh- und Spätphase	25

Seite

4.3.2. Beziehungen zwischen Ventrikelspitzendruck (p max) und enddiastolischem Druck (EDP) im linken Ventrikel während der Früh- und Spätphase 28

4.3.3. Beziehungen zwischen weiteren mechanischen Parametern und pCO_2 während der Früh- und Spätphase 32

4.3.4. Beziehungen zwischen Frequenz und pCO_2 während der Früh- und Spätphase 32

4.3.5. Unterschiedliches Verhalten der Mechanik bezüglich des pCO_2 bei den Versuchsgruppen unter Noradrenalin 35

4.3.6. Änderungen des Ventrikelspitzendrucks ($\triangle$p max) bezüglich der Änderungen des pCO_2 ($\triangle pCO_2$) im arteriellen Blut während der Frühphase 36

4.3.7. Änderungen des enddiastolischen Drucks ($\triangle$EDP) bezüglich der Änderungen des pCO_2 im arteriellen Blut während der Frühphase 42

4.3.8. Änderungen weiterer mechanischer Parameter bezogen auf die Änderungen des pCO_2 zum Zeitpunkt der Frühphase 45

4.3.9. Änderungen der Frequenz bezogen auf pCO_2-Änderungen während der Frühphase 51

4.3.10. Änderungen der Herzmechanik zwischen Früh- und Spätphase 54

Seite

4.3.11. Änderungen der Frequenz zwischen Früh- und Spätphase 57

4.3.12. Vergleich der Mechanik während der Ausgangslage und während der Spätphase 59

4.3.13. Versuch einer zusammenfassenden Darstellung der mechanischen Reaktionen des Herzens auf Hypo- und Hyperkapnie während Früh- und Spätphase 62

4.3.14. Versuch einer vorläufigen Zusammenfassung 68

4.4. Weitere Untersuchungsbefunde 70

4.4.1. Abhängigkeit des Herzminutenvolumens und des peripheren Widerstandes vom Perfusionsdruck (Systemdruck in der Aorta) bzw. vom Ventrikeldruck 70

4.4.2. Effekte akuter Volumenbelastung des linken Ventrikels bei Versuchstieren ohne Betablocker und ohne Katecholamine 75

4.4.3. Ruhe-Dehnungs-Kurven 78

4.4.4. Beziehung zwischen pCO_2 und pH im arteriellen Blut 81

5. METHODENKRITIK 84

5.1. Versuchstiere 84

5.2. Schwimmtraining 84

5.3. Versuchsanordnung 85

5.4. Bestimmung des Herzminutenvolumens 85

5.5. Druckmessung 86

Seite

5.6. Isovolumetrische Herztätigkeit 86

5.7. Ruhe-Dehnungs-Kurven 87

5.8. Berechnung der Wandspannung 87

6. DISKUSSION 88

6.1. Effekte von Azidose und Alkalose auf die Herzmechanik 88

6.2. Wasserstoff-Calcium-Antagonismus 91

6.3. Puffereigenschaften des Herzmuskels 94

6.4. Puffereigenschaften des hypertrophierten Herzmuskels 99

6.5. Versuch einer Interpretation der Versuchsergebnisse 101

6.6. Diskussion der Nebenbefunde 115

7. ZUSAMMENFASSUNG 118

8. LITERATURVERZEICHNIS 122

1. EINLEITUNG

Am noch zu beschreibenden Herz-Lungen-Präparat der Ratte waren eine Reihe von chronischen Versuchen über mehrere Stunden bei nahezu isovolumetrischer Herztätigkeit immer unter Katecholaminzusatz durchgeführt worden.
Der Verzicht auf die Applikation von Katecholamin führte zur raschen Beendigung des Versuchs nach circa 10 Minuten durch "Herzversagen".
Bei der Suche nach den Ursachen dieses "Herzversagens" konnte der Mangel an Substrat zur Bereitstellung von Energie ausgeschlossen werden. Jedoch ergaben pH-Messungen im arteriellen Blut Werte von über 8 bereits nach sehr kurzer Zeit, die auf eine relative Hyperventilation des reduzierten Kreislaufs durch die verwendete Atempumpe zurückgeführt wurden.
Mittels der Beatmung des Tieres mit Carbogen (5% CO_2, 95% O_2) gelang es, den pH in etwa konstant zwischen 7,1 und 7,2 zu halten. Unter diesen Bedingungen konnte die Versuchsdauer auch ohne Katecholamingabe auf über zwei Stunden ausgedehnt werden. Diese Beobachtung legte die starke respiratorische Alkalose als Ursache für das Herzversagen nahe.
Des weiteren wurde festgestellt, daß die Herzen schwimmtrainierter Ratten unter denselben Versuchsbedingungen, ohne Katecholaminzusatz und ohne Carbogenbeatmung wesentlich länger schlagen konnten anstatt nur 10 Minuten, wie

bei den Kontrollen gesehen. Der gemessene pH erreichte ähnliche Werte. Unter Carbogenbeatmung waren ebenfalls chronische Versuche über zwei bis drei Stunden möglich. Aufgrund der gemachten Beobachtungen bot es sich an, die offensichtlichen Unterschiede zwischen trainierten und nicht trainierten Rattenherzen hinsichtlich ihrer Reaktion auf respiratorische Alkalose und Azidose näher zu untersuchen. Auch die Rolle der Katecholamine sollte Gegenstand der Arbeit sein.

In der Literatur findet sich eine Reihe von Hinweisen auf eine besondere Fähigkeit des Herzens, sich an Störungen im Säure-Base-Haushalt anzupassen. Hervorgehoben wird einmal, daß respiratorische Störungen eine viel größere Rolle spielen als metabolische (NG, LEVY u. ZIESKE, 1967; CINGOLANI, MATTIAZI, BLESA u. GONZALES, 1970; STEENBERGEN, DELEEUW, RICH u. WILLIAMSON, 1977), und daß die den anderen Geweben überlegene Puffereigenschaft des Herzens nur in vivo ausreichend beurteilt werden kann (BENSON, FREIER u. VIJUMS, 1965; CLANCY u. BROWN, 1966). Ferner scheint eine Hypertrophie (Aortenstenose, GOLDBLATT-Hochdruck) die Anpassungsfähigkeit des Herzens an Störungen dieser Art zusätzlich zu verbessern (SABOROWSKI, SCHOLAND, LANG u. ALBERS, 1973; ALBERS, 1977; GONZALES, WEMKEN u. HEISLER, 1979).

Es fällt auf, daß die Verhältnisse während einer Azidose bisher sehr häufig, diejenigen während einer Alkalose jedoch recht selten untersucht worden sind. Auch ist

das körperliche Training als eine der Ursachen für die Herzhypertrophie zu einer solchen Fragestellung noch nicht herangezogen worden. Die vorliegende Arbeit will versuchen, die unterschiedliche Anpassung des untrainierten und des trainierten Rattenherzens an Hyper- und Hypokapnie anhand mechanischer Parameter nachzuweisen und näher zu untersuchen.

2. METHODEN

2.1. Versuchstiere

Die Hälfte von 80 männlichen Sprague-Dawley-Ratten, die anfangs je 140 Gramm wogen, wurde einem täglichen Schwimmtraining unterworfen. Die restlichen Tiere dienten als Kontrollkollektiv. Je drei bis vier Ratten befanden sich in einem Drahtkäfig und erhielten ein Standardtrockenfutter (Sniff Intermast GmbH, Soest/Westf.) sowie Leitungswasser. Zu beidem hatten sie uneingeschränkt Zugang.

2.2. Schwimmtraining

Das Training fand in einem Becken von 0,57 m^2 Oberfläche und 0,4 m Tiefe bei einer Wassertemperatur von 36 bis 37 Grad Celsius sieben Mal in der Woche statt. Die Enge des Beckens führte zur gegenseitigen Behinderung der Tiere und zwang sie zu aktivem Schwimmen.
Die Gestaltung des Trainings erfolgte in Anlehnung an STEVENSON et al. (1964), PENPARGKUL und SCHEUER (1970), HEPP et al. (1974) und KÄMMEREIT et al. (1975).
Begonnen wurde mit einer Schwimmdauer von fünf Minuten am ersten Tag. Durch tägliche Steigerung von je fünf Minuten wurde nach vier Wochen eine Trainingsdauer von zwei Stunden erreicht, die dann beibehalten wurde.
Die durchschnittliche Trainingsdauer insgesamt betrug

für die zur Auswertung gelangten Tiere 210 Stunden in 13 Wochen. Da die übrigen Tiere während der bereits angelaufenen Versuche weitertrainiert werden mußten, streute die Trainingszeit zwischen 188 und 232 Stunden.

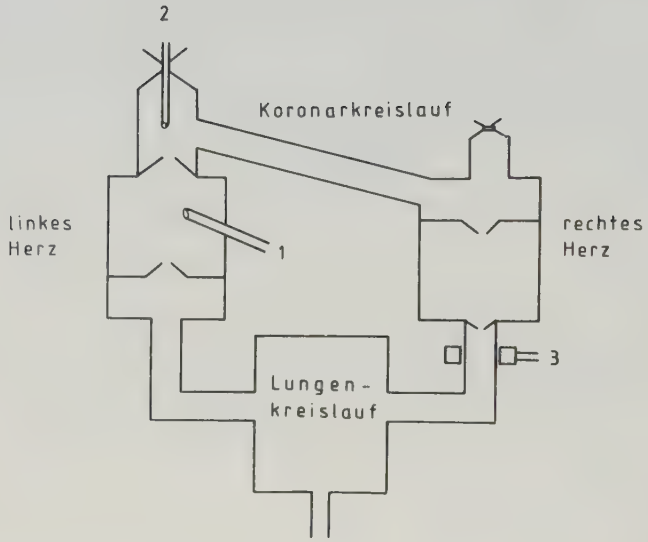
2.3. Präparation und Versuchsablauf

Das Versuchtier wurde gewogen und durch intraperitoneale Injektion von 1,1 Gramm Urethan pro Kilogramm Körpergewicht narkotisiert. Nach Freipräparation der Trachea folgte eine Tracheotomie mit Einbinden eines circa zwei Millimeter starken Tubus. Der Thorax wurde durch mediane Durchtrennung des Sternums unter Schonung der Interkostalgefäße und Vermeidung von Blutverlusten eröffnet, die Thoraxhälften mittels zweier langer Klemmen auseinandergedrängt.
Nach Entfernung von Perikard und Gewebe wurden die freiliegenden Gefäße, d. h. Aorta ascendens, Arteria pulmonalis, Venae cavae superior et inferior, mit Fäden belegt, um die Anbringung der Meßgeräte zu erleichtern.
Während der Präparation wurden die Lungen über eine Starling-Pumpe mit Luft beatmet.
Ein elektromagnetischer Flowmeßkopf (Biotronex Flow Transducer Bl-6020), der mit dem Biotronex Electromagnetic Blood Flowmeter Bl-610 verbunden war, wurde

um die Arteria pulmonalis proximal der Verzweigung gelegt. Der Durchmesser des Meßkopfs war so gewählt, daß die Arterie nicht komprimiert werden konnte.
Als nächstes wurde der linke Ventrikel in natürlicher Lage im Bereich der Herzspitze mit einer Stahlkanüle Nr. 1 punktiert, die über einen Dreiwegehahn mit einem Druckaufnehmer (Statham Transducer P 23 Db) verbunden war. Der Druckaufnehmer war zuvor mit neun Teilen physiologischer Kochsalzlösung und einem Teil Heparin (Liquemin^{R} 25 000) unter Luftausschluß gefüllt worden. Das Drucksignal wurde verstärkt (Hellige Meßbrücke TF 19), ungefiltert differenziert zur ersten Ableitung dp/dt (Analog Computer B1-622), zur Erfassung des enddiastolischen Drucks noch einmal etwa zehnfach verstärkt (Hellige DC) und mittels eines Hellige Mehrkanalschreibers registriert.
Nach Anlegen dieser Meßanordnung schlug das Herz einige Minuten lang auxotonisch. Während dieser Zeit wurden dem Tier über den Ventrikeldruckaufnehmer zwei Milliliter Blut noch aus dem Gesamtkreislauf entnommen, um spätere, durch Blutgasanalysen bedingte, Blutverluste ersetzen zu können. Auch wurden zu diesem Zeitpunkt bei einigen Versuchen Katecholamine (0,4 ml Arterenol^{R} entsprechend 0,5 mg Noradrenalin-HCl) bzw. Betablocker (0,03 ml Visken^{R} entsprechend 0,006 mg Pindolol) zugegeben und deren gleichmäßige Verteilung abgewartet. 0,2 ml einer Lösung aus

einem Teil Liquemin^{R} 25000 (25000 I.E. Heparin) und neun Teilen isotonischer Kochsalzlösung (0,9%) sollten die Durchgängigkeit der Druckaufnehmernadel garantieren. Dar nächste Schritt bestand in der Unterbindung der Vena cava superior. Anschließend wurde ein weiterer, in gleicher Weise vorbereiteter Druckaufnehmer (Statham Transducer P 23 Db), der ebenfalls mit einer Stahlkanüle Nr. 1 armiert war, in die Aorta ascendens distal der Klappe fest eingebunden und am Operationstisch fixiert. Die Ligatur der Vena cava inferior erfolgte Sekunden später. Auf diese Weise wird der große Kreislauf auf den Koronarkreislauf reduziert. Das Herz wird dadurch zu annähernd isovolumetrischer Tätigkeit gezwungen. Außerdem sind viele Organe ausgeschaltet, die den Versuch "stören" oder Energie verbrauchen könnten (Nieren, Nebennieren, Schilddrüse, Gehirn, Leber usw.).
Abbildung 1 (nächste Seite) zeigt schematisch das so entstandene Kreislaufmodell. Da das gesamte Blut nacheinander durch die Koronararterien und durch die Arteria pulmonalis fließt, kann über das Flowmeter um die Lungenarterie unter Gleichgewichtsbedingungen indirekt der Blutfluß durch die Kranzgefäße gemessen werden.

Während des Versuchs wurde das Präparat via Atempumpe mit Gasgemischen aus Sauerstoff und Kohlendioxyd beatmet. Die Mischung erfolgte in einem Douglas-Sack, die CO_2-Konzentration wurde mittels des URAS 4 (Hartmann u. Braun AG, Frankfurt/Main) in Prozentanteilen gemessen.



(1) Ventrikel - Druckaufnehmer
(2) Aorta - Druckaufnehmer
(3) Pulmonalis - Flowmeter
(4) Atempumpe

Abbildung 1:
Schema des modifizierten Herz-Kreislauf-Modells nach KISSLING et al.,1978. Der große Kreislauf ist auf den Koronarkreislauf reduziert. Die Lage der Meßgeräte ist eingezeichnet.

Über einen Dreiwegehahn am Ventrikeldruckaufnehmer konnte arterielles Blut entnommen werden, das zur Bestimmung von Sauerstoff- und Kohlendioxydpartialdrucken (pO_2 und pCO_2) und pH-Werten herangezogen wurde (Temp. Controler 329 und pH-Blood-Gas-Analyzer 213, Instrumentation Laboratory). Die jeweils entnommenen Volumina (etwa 0,45 ml) ersetzten wir durch das Eigenblut des Tieres, das bereits unter auxotonischen Bedingungen gewonnen worden war.

Den Versuchsabschluß bildete die Aufnahme der diastolischen Minimakurve. Dazu wurde das Herz an der Vorhofkammergrenze abgebunden, und der rechte Ventrikel eröffnet. Unter Berücksichtigung der "stress relaxation" (KISSLING et al., 1970) wurden Entdehnungskurven aufgenommen, indem der linke Ventrikel zunächst entleert, dann mit heparinisierter physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und wiederum fraktioniert in Schritten von 0,05 ml entleert wurde. Gleichzeitig registrierten wir den dem Volumen entsprechenden Druck. Noch am schlagenden Herzen wurden pro Versuch zwei Ruhe-Dehnungs-Kurven aufgenommen, von denen jeweils die zweite ausgewertet wurde (ULLRICH et al. 1954).

Die Nullinie des Aufnehmers erhielt man durch Herabziehen des Herzens von der Kanüle unter Beibehaltung ihrer im Versuch innegehabten Lage.

Druckaufnehmer und Verstärkersystem wurden mit einem Quecksilbermanometer, die Differenziereinheit mit einem

Funktionsgenerator (Feedback FG 600) nach der Formel

dp/dt = 2 π mal Frequenz (5 Hz) mal Druckamplitude

geeicht (NEAL et al., 1960).

Der Aortendruckaufnehmer erfuhr eine entsprechende Behandlung. Zur Eichung des Flow wurde der Meßkopf um eine präparierte Rattenaorta gelegt, mit Kochsalzlösung durchströmt, und das Signal auf dem Schreiber festgehalten. Aus Durchströmungsvolumen, Durchströmungszeit und Fläche unter der aufgezeichneten Kurve wurde die Eichkonstante berechnet.

Nach Versuchsabschluß wurde das Herz herausgeschnitten, sorgfältig von Gewebe und Gefäßen befreit, der linke Ventrikel einschließlich des Ventrikelseptums präpariert und vom Rest abgetrennt, mit Fließpapier getrocknet und auf einer Mettler Präzisionswaage Typ B6 (Spoerhase AG, Giessen) gewogen.

2.4. Originalregistrierung und Legende

Abbildung 2:
Originalregistrierung bei 100 mm/sec Papiervorschub auf dem Hellige-Direktschreiber. Der Systemdruck konnte auch als Mitteldruck registriert werden. Die angegebenen Einheiten werden im Folgenden beibehalten.

2.5. Berechnung der Wandspannung des linken Ventrikels und deren erste Ableitung nach der Zeit

Zugrunde liegt ein dickwandiges Kugelmodell (SANDLER et al., 1963). Die mathematische Herleitung ist bei HEPP et al. (1974) beschrieben.

Für die mittlere Wandspannung $\bar{s}$ gilt:

$$\bar{s} = \frac{p \; ri^2}{ra^2 - ri^2} \qquad (1)$$

Innenradius (ri) und Außenradius (ra) des Kugelmodells errechnen sich wie folgt:

$$ri = \sqrt[3]{\frac{3 \; Vi}{4}} \qquad (2)$$

$$ra = \sqrt[3]{\frac{3(Vi + Vw)}{4}} \qquad (3)$$

ri : Innenradius

ra : Außenradius

Vi : Innenvolumen

Vw : Wandvolumen

p : einzusetzender Druck

Durch Einsetzen der Gleichungen (2) und (3) in Gleichung (1) erhält man:

$$\bar{s} = \frac{p}{\left[(Vi + Vw) \; Vi\right]^{2/3} - 1} \qquad (4)$$

Die Ableitung der Spannung ds/dt erhält man durch Einsetzen der ersten Ableitung des Drucks (dp/dt) statt p in den Zähler von Gleichung (4).

Zur Bestimmung des Wandvolumens Vw wird ein spezifisches Gewicht von 1 g/cm^3 für das Myokard angenommen. Das Gewicht in Gramm des linken Ventrikels entspricht dann seinem Wandvolumen in Kubikzentimetern.
Zur Bestimmung des Innenvolumens Vi wird die Ruhe-Dehnungs-Kurve eines jeden Versuchs verwendet. Jedem EDP-Wert wird dabei ein bestimmtes enddiastolisches Innenvolumen zugeordnet. Abbildung 3 zeigt ein Beispiel einer repräsentativen Ruhe-Dehnungs-Kurve, aufgenommen nach Beendigung des Versuchs am noch schlagenden Herzen.

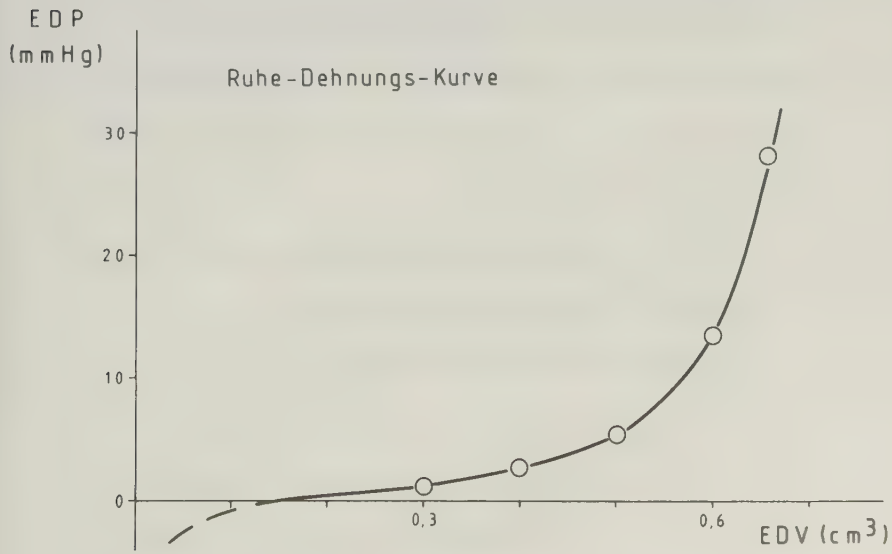


Abbildung 3

Zur Berechnung der Spannungen und Spannungsänderungen gehen die zugehörigen gemessenen Druckwerte und die aus den enddiastolischen Volumina errechneten Radien in die Gleichungen ein.

2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung des gewonnenen Zahlenmaterials erfolgte durch Mittelwertsvergleiche mit dem Student-t-Test. Signifikante Unterschiede wurden angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p kleiner als 0,05 war.
Angaben zur Streuung beziehen sich im Text auf die Standardabweichungen.
In einigen Darstellungen wurden Regressionsgeraden durch bestimmte Punktwolken gelegt, deren Gleichungen berechnet und mittels des Student-t-Tests verglichen.

Es gelten die Abkürzungen:

MW: Mittelwert
SD: Standardabweichung (standard deviation)
K.K.: Korrelationskoeffizient
n.s.: nicht signifikant

3. VORVERSUCHE

3.1. Einführung der Carbogenbeatmung

Wie bereits in der Einführung erwähnt, machte die relative Hyperventilation des reduzierten Kreislaufs durch die Atempumpe die Carbogenbeatmung statt der Luftbeatmung notwendig. Die exakte Reduktion der Amplitude oder der Frequenz der Pumpe war aus technischen Gründen undurchführbar.
Das Gasgemisch aus 5% CO_2 und 95% O_2 bildete den Ausgangspunkt für die respiratorische Belastung des Herzens mit höheren und niedereren CO_2-Konzentrationen.

3.2. Applikation von Betablockern

Daß Katecholamine, in hohen Konzentrationen in den Kreislauf gegeben, die Widerstandsfähigkeit des Herzens gegenüber respiratorischer Alkalose zu verbessern vermögen, wurde ebenfalls in der Einleitung erwähnt. Die Carbogenbeatmung machte nun die Durchführung chronischer Versuche von den Katecholaminen unabhängig. Der Versuchsdurchführung ohne jede pharmakologische Beeinflussung, abgesehen vom Heparin, stellte sich aber ein unerwartetes Hindernis in den Weg: Die Substitution des zu Meßzwecken entnommenen Bluts durch Injektion von 0,45 ml Eigenblut in den linken Ventrikel der Ratte, das von einer Entnahme noch unter auxotonischen Bedingungen stamm-

te, beantwortete das unbehandelte Herzpräparat mit einem starken Anstieg des Ventrikel- und Aortendrucks, der Druckanstiegsgeschwindigkeit, des Minutenvolumens und der Frequenz, während der enddiastolische Druck abnahm. Der Effekt war flüchtig, erreichte sein Maximum nach einer halben bis einer Minute und konnte auch durch ein entsprechendes Volumen physiologischer Kochsalzlösung hervorgerufen werden. Das Absinken des EDP machte den FRANK-STARLING-Mechanismus als Urheber dieser Erscheinung unwahrscheinlich.

Zwischen Schwimmern und Kontrollen gab es keine Unterschiede in ihrer Reaktion auf die Dehnungsbelastung noch hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs.

Als verantwortlich für diese Reaktion des Herzens auf unphysiologisch große Volumeneinbringung direkt in den linken Ventrikel wurde eine dehnungsbedingte, endogene Freisetzung von Katecholaminen angenommen, zumal der Effekt durch vorherige Gabe von Betablockern (Pindolol) vollständig unterdrückt werden konnte. Dasselbe leisten sehr hohe Dosen von Katecholaminen (Noradrenalin) im Kreislauf. Auch unter dieser Bedingung tritt die beobachtete Reaktion nicht auf.

Dieser Dehnungseffekt nach jeder Blutsubstitution erschwerte die Beobachtung der durch die Beatmung hervorgerufenen Veränderungen, auf die noch ausführlich eingegangen wird, durch die Unmöglichkeit der sicheren Abgrenzung beider Wirkungen voneinander. Wir konnten daher zur Registrierung der beatmungsbedingten Störungen nicht auf

den Einsatz von Pharmaka verzichten. Der volumenbedingte Effekt wurde also einmal durch Gabe von Pindolol, das andere Mal durch Gabe von Noradrenalin vor dem eigentlichen Versuchsbeginn verhindert. Die Abbildung 4 zeigt anhand einer Hüllkurve des Ventrikeldrucks die dehnungsbedingten Effekte auf die Herzaktion und deren Unterdrückung durch Pharmaka.

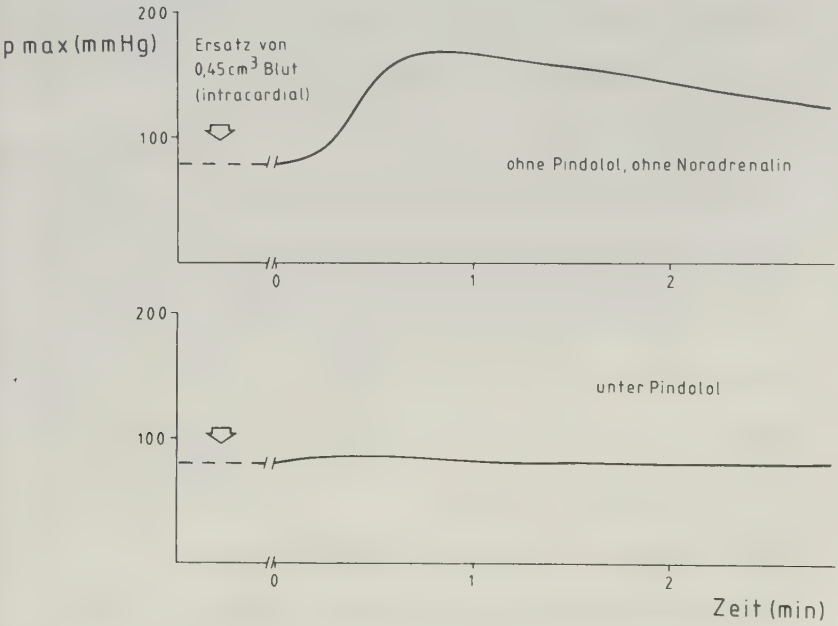


Abbildung 4:
Dehnungsbedingte Effekte auf die Herzaktion ohne (oben) und mit pharmakologischer Beeinflussung (unten). Erläuterungen im Text. Der Kurvenverlauf unter Noradrenalin entspricht dem unter Pindolol im unteren Teil des Bildes.

3.3. Beschreibung der endgültigen Versuchsanordnung

Aufgrund der Vorversuche und der dort gemachten Beobachtungen sollte untersucht werden, ob die schwimmtrainierten Versuchstiere tatsächlich eine respiratorische Alkalose oder auch Azidose besser tolerieren, und ob etwaige Unterschiede quantifizierbar sind. Zu diesem Zweck wurden Kontrollen und Schwimmer unter Betablockade (0,006 mg Pindolol pro Tier) verglichen. Diese pharmakologische Maßnahme war notwendig, um die unerwünschten Volumeneffekte nach Blutsubstitution auszuschalten. Ebenso wurden Kontrollen und Schwimmer unter Katecholamin (0,5 mg Noradrenalin pro Tier) untereinander und mit den oben genannten Versuchen verglichen.
Die Pharmakonapplikation fand noch in der auxotonischen Versuchsphase, d.h. vor dem Einbinden des Aortendruckaufnehmers, statt.
Respiratorische Azidose und Alkalose wurden durch Beatmung der Lungen via Starling-Pumpe mit Gasgemischen erzeugt, die unterschiedliche CO_2-Konzentrationen zwischen 0 und 10 Prozent sowie Sauerstoff enthielten.
Nach jedem Wechsel auf ein anderes Gasgemisch erfolgte die Registrierung der Herzmechanik kontinuierlich während etwa 10 Minuten, nach deren Ablauf ein neueingestelltes Gleichgewicht der Mechanik angenommen wurde. Danach wurde unter Beachtung des Totraums des Ventrikeldruckaufnehmers Blut zur Untersuchung der Blutgase abgenommen

und durch Eigenblut der Ratte ersetzt. Jetzt folgte ein erneuter Wechsel des Gasgemisches mit weiterer Beobachtung der Reaktion des Herzens.

Die Dauer eines Versuchs betrug in der Regel bis zu 90 Minuten isovolumetrischer Tätigkeit. Er wurde rechtzeitig abgebrochen, um noch am schlagenden Herzen Ruhe-Dehnungs-Kurven aufnehmen zu können.

Im Folgenden gelten die Abkürzungen:

K-pin.....Kontrolltiere unter Pindolol

S-pin.....Schwimmer unter Pindolol

K-na.....Kontrolltiere unter Noradrenalin

S-na.....Schwimmer unter Noradrenalin

K.....Kontrolltiere ohne Pharmaka

S.....Schwimmer ohne Pharmaka

4. ERGEBNISSE

4.1. Herz- und Körpergewichte

Tabelle 1 fasst die ermittelten Werte für alle untersuchten Ratten zusammen.

Gewicht		Kontrollen (n = 21)	Schwimmer (n = 18)	T-Wert	p
HG	MW:	1323,7	1268,5	1.631	n.s.
	SD:	102,4	107,9		
VG	MW:	884,0	860,6	0.928	n.s.
	SD:	67,6	86,7		
KG	MW:	537,9	433,9	11.179	0.0005
	SD:	28,9	29,0		
HG/KG	MW:	0,2463	0,2929	6.877	0.0005
	SD:	0,0168	0,0242		
VG/KG	MW:	0,1646	0,1986	6.848	0.0005
	SD:	0,0123	0,0177		

HG = Herzgewicht in mg

VG = Gewicht des linken Ventrikels in mg

KG = Körpergewicht in g

HG/KG = Herzgewicht in Prozent des Körpergewichts

VG/KG = Ventrikelgewicht in Prozent des Körpergewichts

Während die Gewichte von Herz und linkem Ventrikel bei beiden Gruppen annähernd gleich blieben, nahmen die Kontrolltiere erheblich mehr an Körpergewicht zu. Wenn überhaupt, so beweisen lediglich die Quotienten aus Herz- bzw. Ventrikelgewicht und Körpergewicht eine Hypertrophie. Beide Quotienten liegen bei den Schwimmern um etwa 20 Prozent signifikant höher als bei den Kontrollen.

4.2. Qualitative Wirkungen von Hyper- und Hypokapnie auf die Herzmechanik am Beispiel einer Originalregistrierung.

Abbildung 5 zeigt eine repräsentative Originalregistrierung der Veränderungen der Herzmechanik am Beispiel des Ventrikelspitzendrucks p max bei einem Kontrolltier unter Pindolol.
Der obere Bildteil stellt die Druckbewegung nach einem Wechsel auf ein Beatmungsgasgemisch mit höherem CO_2-Gehalt, mit anderen Worten die Reaktion auf Hyperkapnie, dar. Man beobachtet ein zweiphasiges Verhalten der Herzmechanik:

Phase 1: Druck (Ventrikel und Aorta), dp/dt, Minutenvolumen und Frequenz nehmen ab, um nach 1 1/2 bis 2 Minuten ein Minimum zu erreichen. Der EDP nimmt dagegen zu. Diese erste Phase wird im Folgenden als Frühphase bezeichnet.

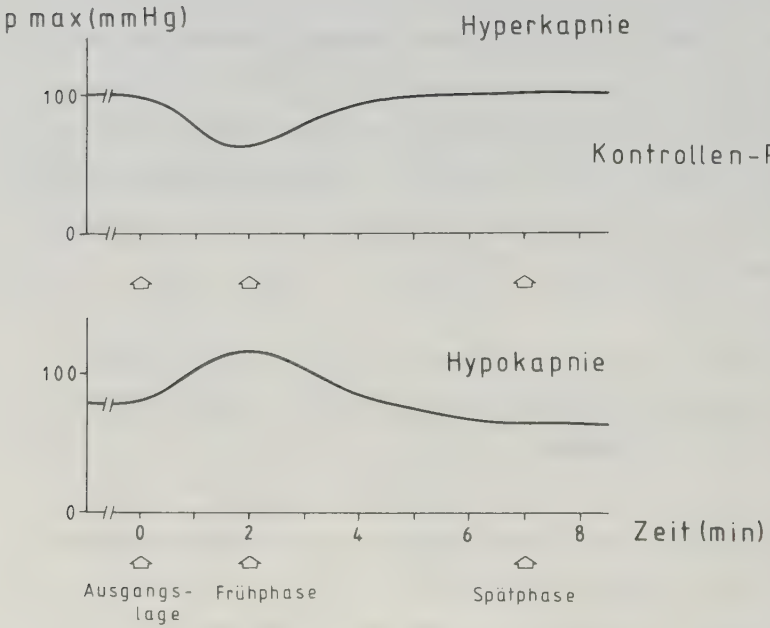


Abbildung 5:

Effekte von Hyper- und Hypokapnie auf die Herzmechanik einer repräsentativen Kontrollratte unter Pindolol. Am Beispiel von Hüllkurven des Ventrikeldrucks p max ist der zweiphasige, zeitliche Ablauf der mechanischen Reaktion dargestellt. Die im Bild aufgeführten Bezeichnungen der einzelnen Phasen sind im Text erläutert.

Als Ausgangslage benennen wir das Niveau vor einem neuen Gaswechsel. Sie ist oft identisch mit der vorangegangenen Spätphase.

Phase 2: Etwa 6 bis 8 Minuten nach einem Gaswechsel zur Hyperkapnie hat sich das Herz wieder "erholt", nachdem die genannten Parameter nach Erreichen des Minimums langsam wieder angestiegen sind. Das Ausgangsniveau wird dabei fast oder vollständig erreicht, oft sogar übertroffen. Nach diesen 6 bis 8 Minuten wird ein "steady state" angenommen, der als Spätphase bezeichnet wird. Hier wird auch Blut zur Untersuchung entnommen, ersetzt, und ein neuer Gaswechsel folgt.

Hypokapnie führt zu einem etwa spiegelbildlichen Verhalten der Herzmechanik. In der Frühphase kommt es zum Anstieg von Druck, dp/dt, Minutenvolumen und Frequenz (der EDP fällt ab) bis zu einem Maximum nach 1 1/2 bis 2 Minuten, dann zu einem Abfall der Werte, der bei sehr alkalischen Blutgaswerten häufig so dramatisch verläuft, daß er nur durch Übergang auf höhere CO_2-Konzentrationen aufgefangen werden kann. In diesem Sinne sind manche Spätphasengleichgewichte nach Hypokapnie artifiziell und notwendigerweise entstanden, um das vorzeitige Versuchsende zu vermeiden.

Die deutlichen, in Abbildung 5 gezeigten Veränderungen, sind nur bei Kontrollen unter Pindolol (K-pin) zu sehen. Die Herzen der anderen Versuchsgruppen (S-pin, K-na, S-na)

reagieren zwar prinzipiell gleich, jedoch mit geringeren Amplituden. Die Unterschiede sind quantitativer, nicht qualitativer Art. Der Zeitgang unterscheidet sich bei den einzelnen Tiergruppen nicht.
Im Folgenden werden die nach der Spätphase gemessenen Blutgaswerte pCO_2 und pH auch für die Beschreibung der Verhältnisse während der Frühphase herangezogen. Dies scheint berechtigt, da eigene Vergleiche der Blutgaswerte in Früh- und Spätphase zeigten, daß zwischen diesen beiden Phasen keine wesentliche Änderung mehr erfolgt. Auch BETTICE, WANG und BROWN beobachteten 1976, daß bereits nach zwei Minuten der pCO_2 des Blutes dem des Beatmungsgemisches entsprach.

4.3. Quantitative Auswertungen

Die Effekte unterschiedlicher CO_2-Konzentrationen im Beatmungsgas wurden im vorangegangenen Abschnitt bereits in eine Frühphase und eine Spätphase unterteilt, in denen sich die gemessenen Parameter entgegengesetzt verhalten. Auch wurde darauf hingewiesen, daß zwischen den Versuchsgruppen zwar keine qualitativen, wohl aber quantitative Unterschiede bestehen. Im Folgenden soll versucht werden, diese Unterschiede vergleichbar darzustellen. Besondere Beachtung wird den Versuchstieren unter Betablockade geschenkt, da die Verhältnisse hier dem Physiologischen näher zu sein scheinen als die unter der sehr hohen Konzentration von Noradrenalin.

4.3.1. Beziehung zwischen Ventrikeldruck und pCO_2 während der Früh- und Spätphase.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Beziehungen zwischen dem im arteriellen Blut nach der Spätphase gemessenen pCO_2 und dem Ventrikelspitzendruck für Versuchstiere unter Pindolol. Die Verhältnisse in Früh- und Spätphase sind einander gegenübergestellt. Über die Verwendung des pCO_2 auch für die Beziehungen in der Frühphase siehe unter 4.2.

Unterschiedliche Symbole legen dar, ob ein Gaswechsel im Sinne einer Hyperkapnie oder einer Hypokapnie vorausgegangen war.

Bei den Kontrollen (Abbildung 6) ergibt sich eine Dissoziation der Meßpunkte nach Hypo- bzw. Hyperkapnie bei gleichem pCO_2. Nach Hypokapnie steigt der Druck an, nach Hyperkapnie fällt er dagegen ab.

In der Spätphase sind beide Kurven nicht mehr voneinander zu trennen. Wiederabsinken des Drucks nach Hypokapnie und Wiederanstieg nach Hyperkapnie führen zu einer gemeinsamen Kurve der gemessenen Druckwerte. Die initiale Auslenkung, sichtbar in der Dissoziation der beiden Kurven, ist in beiden Fällen korrigiert worden.

Bei den Schwimmern (Abbildung 7) ist weder in der Früh-, noch in der Spätphase eine Dissoziation der Druckkurven erkennbar. Zwischen beiden Phasen besteht kaum ein Unterschied.

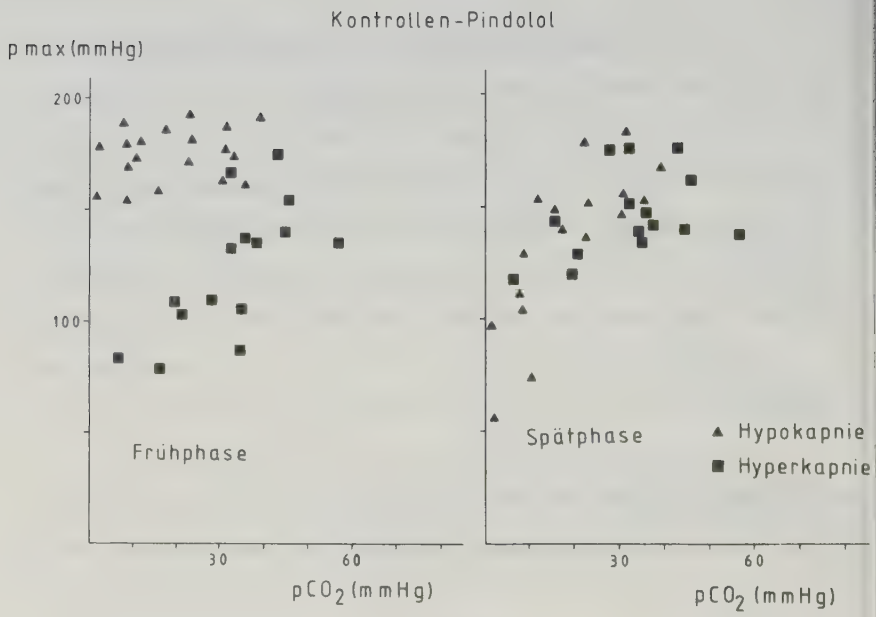


Abbildung 6:

Beziehung zwischen pCO_2 und Ventrikelspitzendruck bei Kontrollen unter Pindolol.

Die linke Bildhälfte zeigt die Dissoziation der Druckwerte nach Hypo- bzw. Hyperkapnie zum Zeitpunkt der Frühphase. Die unterschiedliche Druckentwicklung kann nicht auf unterschiedliche Füllungszustände des linken Ventrikels zurückgeführt werden (s. 4.3.2.). In der Spätphase (rechte Seite) haben sich die Kurven zu einer gemeinsamen verbunden. Es ist nicht mehr möglich, zwischen vorausgegangener Hypo- und Hyperkapnie zu unterscheiden. Weiter fällt auf, daß die Druckwerte in der Spätphase zu niedereren pCO_2-Werten nach Hypokapnie deutlich abfallen.

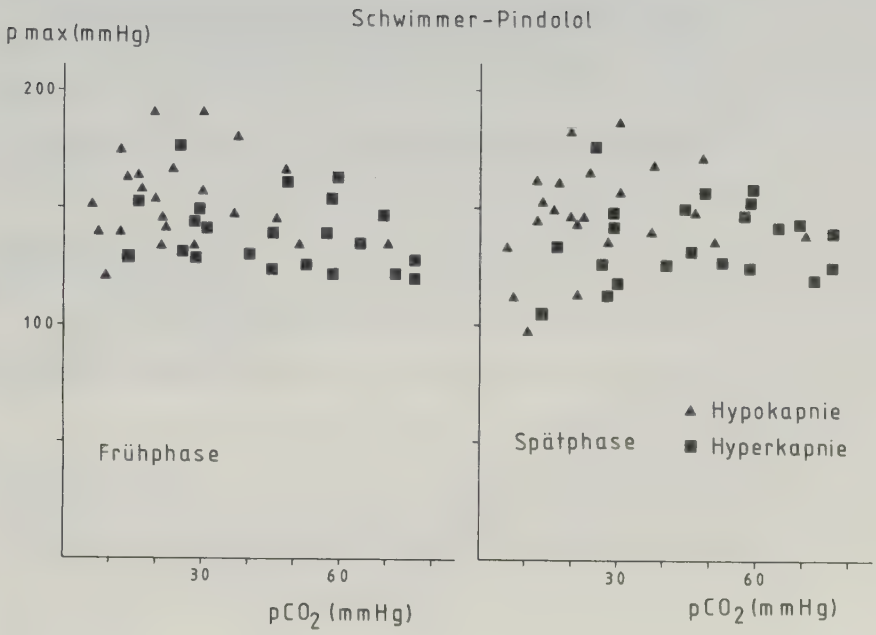


Abbildung 7:

Beziehung zwischen pCO_2 und Ventrikelspitzendruck bei Schwimmern unter Pindolol.

Die Kurvendissoziation zum Zeitpunkt der Frühphase fehlt hier. Die Unterscheidung zwischen Hypo- und Hyperkapnie aufgrund der Mechanik ist in dieser Darstellung nicht möglich. Der Druckabfall in der Spätphase zu niederen pCO_2-Werten hin ist weniger deutlich.

4.3.2. Beziehungen zwischen Ventrikelspitzendruck (p max) und enddiastolischem Druck im linken Ventrikel (EDP) während der Früh- und Spätphase.

Die Abbildungen 8 und 9 sollen zeigen, daß der Anstieg von p max nach Hypokapnie bzw. sein Abfall nach Hyperkapnie zum Zeitpunkt der Frühphase nicht nur EDP-abhängig sind. Wäre p max nur EDP-abhängig, so müßte gefordert werden, daß in der Frühphase bei den Kontrollen unter Pindolol keine Dissoziation der p max-Werte bezüglich der EDP-Werte auftritt. P max müßte sich streng dem EDP unterordnen.

In Abbildung 8 ist jedoch eine Kurvendissoziation erkennbar, wenn auch vielleicht weniger deutlich als in Abbildung 6. Dies spricht dafür, daß sich der Ventrikeldruck sicher nicht dem EDP konform verhält. In der Spätphase sowie in beiden Phasen bei den Schwimmern wird die Kurvendissoziation nicht beobachtet, da die Änderungen von p max nicht so deutlich bzw. wieder aufgehoben sind.

Die Tatsache, daß während der Spätphase die p max-EDP-Beziehung eine einzelne Kurve ergibt, und daß dies auch bei der p max-pCO_2-Beziehung der Fall ist, sodaß die Wirkungen von Hypo- und Hyperkapnie nicht mehr getrennt werden können, spricht dafür, daß die in der Frühphase der notwendigerweise immer vorhandenen EDP-Abhängigkeit des Ventrikeldrucks aufgepfropften Einflüsse des pCO_2

in der Spätphase ihre Wirksamkeit einbüßen.
Diese Feststellungen gelten zunächst für die Kontrolltiere unter Betablockade. Bei den Schwimmern sind bereits die frühen Änderungen so gering, daß das Auseinanderstreben von p max und EDP in dieser Phase nicht deutlich wird.
Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Änderung des EDP in der Frühphase der des Ventrikeldrucks folgt, nämlich in Sinne eines erhöhten Blutangebotes bei Verminderung der Herzleistung nach Hyperkapnie und eines verminderten Angebotes bei Erhöhung der Herzleistung nach Hypokapnie. Die Spätphase wäre dann Ausdruck eines neu eingestellten Gleichgewichts

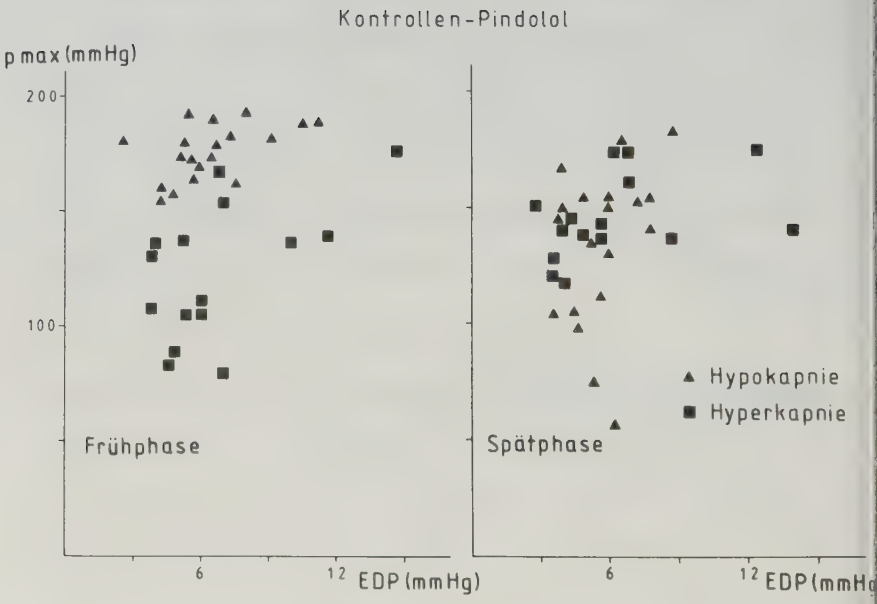


Abbildung 8:

Beziehung zwischen Ventrikeldruck und enddiastolischem Druck bei Kontrollen unter Pindolol.

Die Kurvendissoziation während der Frühphase spricht für einen pCO_2-Einfluß auf die Herzmechanik, der über die EDP-Abhängigkeit des Drucks p max hinausgeht und zur Spätphase hin wieder an Wirkung verliert.

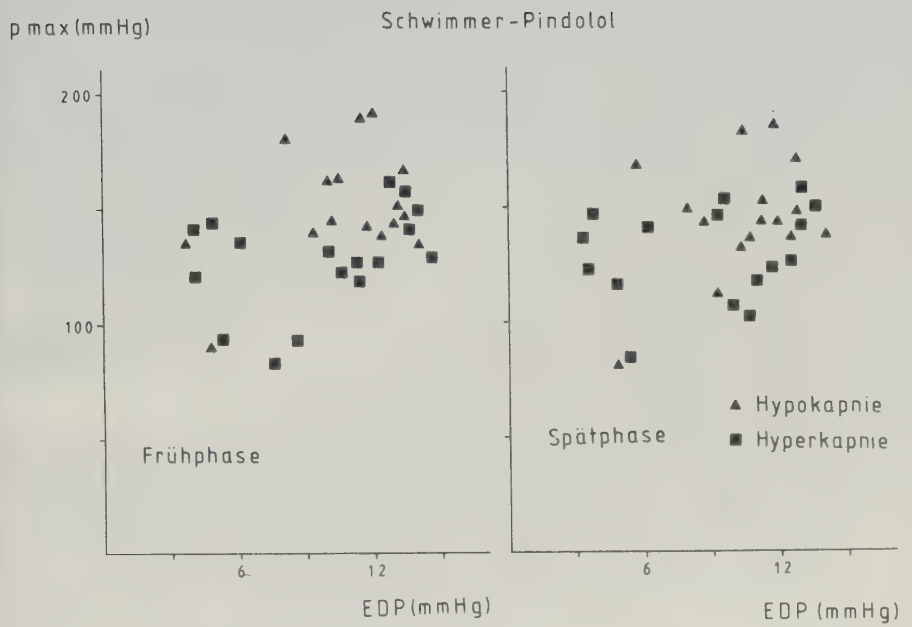


Abbildung 9:

Beziehung zwischen Ventrikeldruck und enddiastolischem Druck bei Schwimmern unter Pindolol.

Die nur geringen Druckänderungen bezüglich der pCO_2-Änderungen in der Frühphase lassen auch keine Dissoziation der Druckkurven bezüglich des EDP erwarten. Ist die EDP-Änderung sekundär und folgt dem Ventrikeldruck, so ist sie bei den Schwimmern, der Änderung von p max entsprechend, nur schwach ausgeprägt.

4.3.3. Beziehungen zwischen weiteren mechanischen Parametern und pCO_2 während der Früh- und Spätphase.

Die Parameter dp/dt systolisch, dp/dt diastolisch, sigma (s) max (Spannung), ds/dt syst. und diast. verhalten sich, zum arteriellen pCO_2 gemäß den Schaubildern 6 und 7 im Abschnitt 4.3.1. in Beziehung gebracht, entsprechend dem Ventrikelspitzendruck. Bei den Kontrollen unter Pindolol findet sich die schon beim Druck p max beobachtete Dissoziation der Werte nach Hypokapnie (zu höheren Werten verschoben) bzw. nach Hyperkapnie (zu niedereren Werten verschoben) während der Frühphase. Wie auch bei p max fallen beide Kurven in der Spätphase zu einer zusammen. Bei den Schwimmern fehlt auch hier die initiale Kurvendissoziation, sodaß Früh- und Spätphase nicht unterschieden werden können.
Da sich die aufgeführten Parameter in dieser Art der Darstellung als dem Ventrikelspitzendruck prinzipiell gleichartig erweisen, wird auf Abbildungen verzichtet.

4.3.4. Beziehungen zwischen Frequenz und pCO_2 während der Früh- und Spätphase.

Die für die Frühphase bei Kontrollen charakteristische Dissoziation der Werte nach Hypo- bzw. Hyperkapnie wird bei der Frequenz vermißt. Vielmehr ähneln sich die Schaubilder der beiden Phasen. Dasselbe gilt für die Schwimmer.

Die Änderung der Frequenz auf CO_2-Belastung folgt offenbar anderen Gesetzmäßigkeiten als die der anderen Parameter. Dazu die Abbildungen 10 und 11.

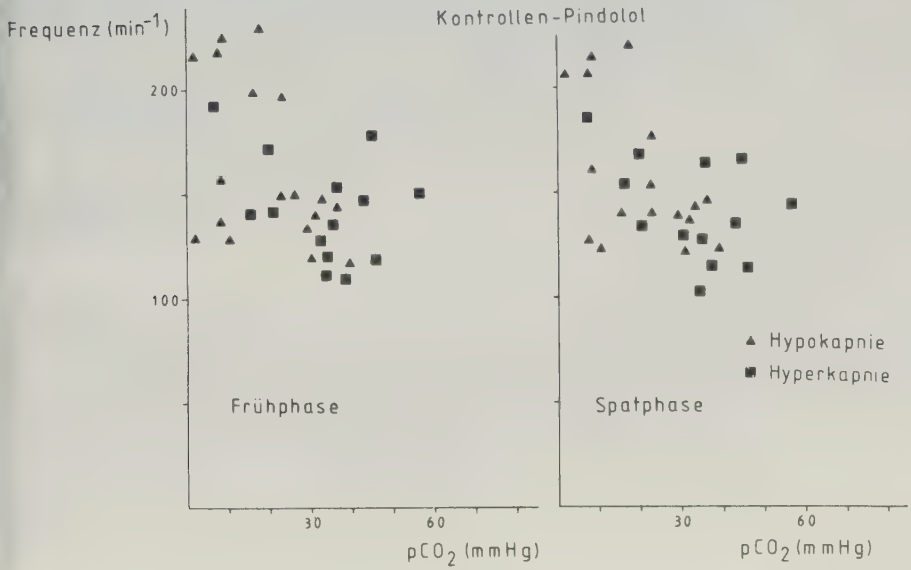


Abbildung 10:
Beziehung zwischen Frequenz und pCO_2 bei Kontrollen unter Pindolol.
In der Frühphase wird die für die anderen Parameter charakteristische Kurvendissoziation vermißt. Die starke Streuung der Werte kommt durch das oft unterschiedliche Frequenzniveau bei den einzelnen Versuchen zustande.

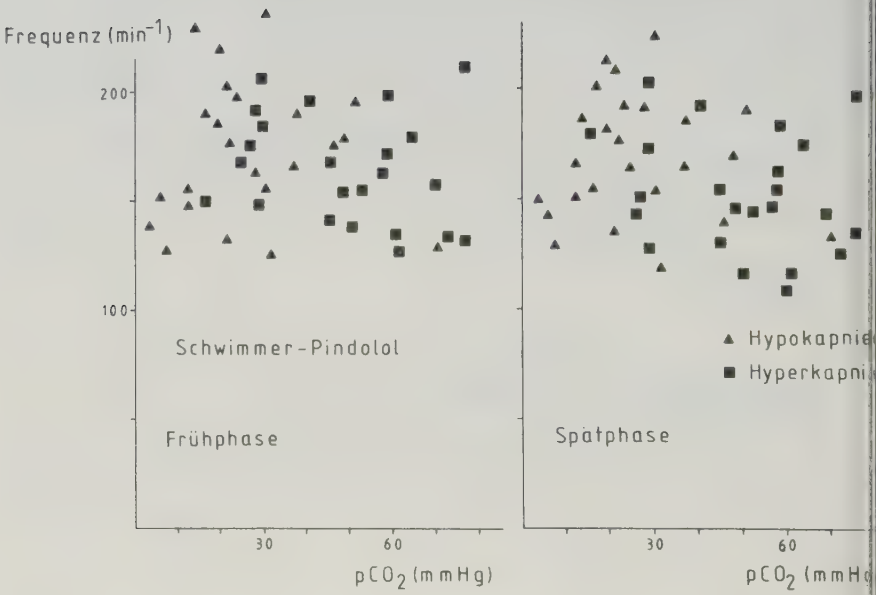


Abbildung 11:

Beziehung zwischen Frequenz und pCO_2 bei Schwimmern unter Pindolol.

Die Verteilung der Werte entspricht hier etwa der der anderen, mechanischen Parameter.

4.3.5. Unterschiedliches Verhalten der Mechanik bezüglich des pCO_2 bei den Versuchsgruppen unter Noradrenalin.

Weder bei den Kontrollen noch bei den Schwimmern kommt es in der Frühphase zu einer Dissoziation der Wertpunkte, umso weniger in der Spätphase. Beide Phasen ähneln sich stark und in etwa den Schaubildern für Schwimmer unter Pindolol. Die fehlende Kurvendissoziation deutet, wie auch bei den betablockierten Schwimmern, auf eine geringere Empfindlichkeit der Herzen auf CO_2-Änderungen bei Zusatz von Katecholaminen hin.
Das Gesagte gilt für alle bisher erwähnten Parameter einschließlich der Frequenz.
Auch hier wurde auf die bildliche Darstellung verzichtet.

4.3.6. Änderungen des Ventrikelspitzendrucks ($\triangle p$ max) bezüglich der Änderungen des pCO_2 im arteriellen Blut.

Um bessere Vergleichsmöglichkeiten zwischen den einzelnen Versuchsgruppen zu erhalten, werden in den folgenden Darstellungen die absoluten und relativen Änderungen der mechanischen Parameter auf die pCO_2-Änderungen nach Hypo- und Hyperkapnie bezogen. Die Mechanik wurde dazu circa 1 1/2 bis 2 Minuten nach dem Gaswechsel im Minimum bzw. Maximum gemessen. Der pCO_2 entstammt der Bestimmung nach der Spätphase.(Über die Berechtigung eines solchen Vorgehens siehe unter 4.2.).
Die Abszissen der folgenden Schaubilder tragen alle die pCO_2-Änderungen. Diese können jedoch auch durch die pH-Änderungen im arteriellen Blut oder durch die Änderungen der CO_2-Konzentration im Beatmungsgemisch, die ja über beide Versuchsphasen (früh und spät) konstant bleibt, ersetzt werden, ohne die Ergebnisse in ihrer Charakteristik zu verfälschen. Der pCO_2 wurde gewählt, weil er vermutlich am besten mit intrazellulären Verhältnissen übereinstimmt. Die schnelle Verteilung des CO_2 in Geweben läßt annehmen, daß bereits nach zwei Minuten eine ausreichende Annäherung an das Gleichgewicht der Spätphase (nach 6 bis 8 Minuten) erreicht ist (BETTICE, WANG und BROWN, 1976).
Da in die Schaubilder Änderungen eingehen, entsteht ein

Achsenkreuz mit positiven und negativen Werten. Der Nullpunkt kennzeichnet die Verhältnisse in der Ausgangslage. Hyperkapnie zeigt sich durch ein pCO_2 auf der positiven, Hypokapnie durch ein pCO_2 auf der negativen Seite der Abszisse. Entsprechend sind auf der Ordinate positive und negative Änderungen des Ventrikeldrucks oder anderer Parameter aufgeführt. Werden Druckänderungen in Prozenten angegeben, so beziehen sich diese immer auf den Wert der dazugehörigen Ausgangslage. Die pCO_2-Änderungen werden immer in Absolutwerten angegeben. Abbildung 12 zeigt als Beispiel einer solchen Darstellung die prozentualen Änderungen des Ventrikelspitzendrucks (immer in Prozenten bezogen auf den Ausgangswert) bezüglich der pCO_2-Änderungen im arteriellen Blut. Änderungen aufgrund von Hyperkapnie ($+ \triangle pCO_2$) finden sich stets auf der rechten, solche aufgrund von Hypokapnie ($- \triangle pCO_2$) stets auf der linken Seite des Schaubildes. Der Druckabfall nach Hyperkapnie und der Anstieg nach Hypokapnie kennzeichnen die Frühphase, für die dieses Schaubild gilt.

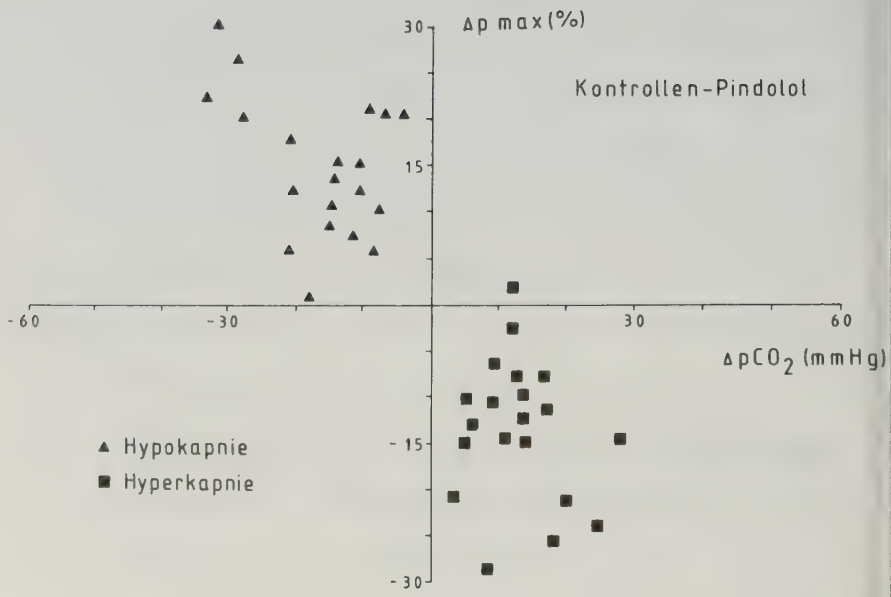


Abbildung 12:

Beziehung zwischen prozentualer Änderung des Ventrikelspitzendrucks und pCO_2-Änderung im arteriellen Blut am Beispiel von Kontrollen unter Pindolol. Nähere Erläuterungen im Text.

Diese Art der Darstellung ermöglicht einen Vergleich zwischen Kontrollen und Schwimmern, die quantitativ geringere Änderungen in ihrer Mechanik bei gleicher pCO_2-Änderung zeigen. Der Unterschied kann in Zahlen ausgedrückt werden, wenn man eine Regressionsgerade durch die Punktwolke einer jeden Versuchsgruppe legt und deren Geradengleichung errechnet. Die Signifikanz des Unterschiedes wird mit Hilfe eines T-Tests nachgewiesen.

In Abbildung 13 sind die Schaubilder mit den zugehörigen Geradengleichungen von Kontrollen und Schwimmern unter Pindolol einander gegenübergestellt. Die Regressionsgerade bei den Schwimmern verläuft signifikant flacher, d.h. hat eine signifikant geringere Steigung bei ungefähr gleichem y-Achsenabschnitt, als bei den Kontrollen, Hinweis für die geringere mechanische Reaktion der Schwimmer auf gleiche pCO_2-Änderungen.

Die unterschiedlichen Steigungen der Geraden werden nicht durch den Kunstgriff der Verwendung prozentualer Druckänderungen erreicht. Auch die absoluten Druckänderungen (in mmHg) ohne Berücksichtigung der Ausgangswerte vor dem Gaswechsel sind bei den Schwimmern signifikant geringer.

Dazu seien die Geradengleichungen bei absoluten Druckänderungen angeführt:

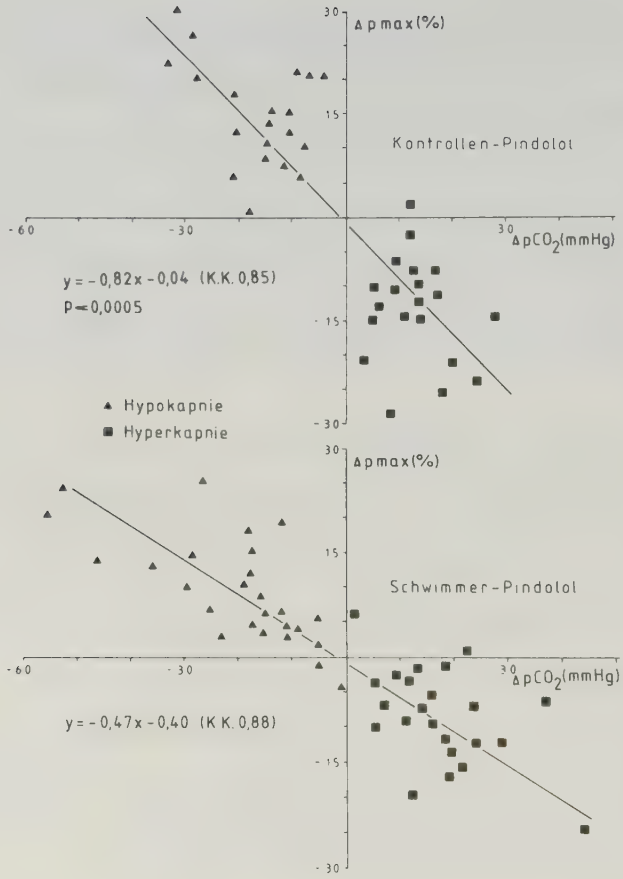


Abbildung 13:

Vergleich der frühen Druckänderungen (in Prozent der jeweiligen Ausgangswerte) bezüglich der pCO_2-Änderungen zwischen Kontrollen und Schwimmern unter Pindolol.

Die hohen Korrelationskoeffizienten erlauben wohl die vereinfachte Darstellung durch Regressionsgeraden zum besseren Vergleich beider Gruppen.

Regressionsgeraden für absolute Druckänderungen:

K-pin (n=41): y = -1,10x + 0,50; Korrelationskoeff. 0,84

S-pin (n=51): y = -0,63x - 1,00; Korrelationskoeff. 0,87

T-Wert für die Steigung: 4,09 p 0,0005

T-Wert für den Achsenabschnitt: 0,71 n.s.

Regressionsgeraden für prozentuale Druckänderungen:

K-pin (n=41): y = -0,82x - 0,04; Korrelationskoeff. 0,85

S-pin (n=51): y = -0,47x - 0,40; Korrelationskoeff. 0,88

T-Wert für die Steigung: 4,25 p 0,0005

T-Wert für den Achsenabschnitt: 0,23 n.s.

n bedeutet die Anzahl der Meßwerte bzw. der durchgeführten Gaswechsel.

Unter Noradrenalin sind die Unterschiede zwischen Kontrollen und Schwimmern sehr viel geringer und nicht mehr signifikant. Bei Verwendung der prozentualen Druckänderungen verschwindet der Unterschied ganz. Dazu die Gleichungen der Regressionsgeraden:

Für absolute Druckänderungen:

K-na (n=37): y = -0,66x - 2,91; Korrelationskoeff. 0,71

S-na (n=27): y = -0,44x - 4,80; Korrelationskoeff. 0,81

T-Wert für die Steigung: 1,72 n.s.

T-Wert für den Achsenabschnitt: 0,81 n.s.

Für prozentuale Druckänderungen:

K-na (n=37): y = -0,48x - 3,20; Korrelationskoeff. 0,76

S-na (n=27): y = -0,49x - 1,83; Korrelationskoeff. 0,68

T-Wert für die Steigung: 1,05 n.s.

T-Wert für den Achsenabschnitt: 0,59 n.s.

Die mittleren Ventrikelspitzendruckwerte über alle Ausgangslagenniveaus aller Versuche, die meist auch den Niveaus der Spätphase entsprechen, sind bei allen vier Gruppen annähernd gleich (keine signifikanten Unterschiede):

$\bar{p}$ max (K-pin) = 140,4 mmHg, SD: 29,6 mmHg, n=41

$\bar{p}$ max (S-pin) = 140,6 mmHg, SD: 23,6 mmHg, n=51

$\bar{p}$ max (K-na) = 137,7 mmHg, SD: 38,6 mmHg, n=37

$\bar{p}$ max (S-na) = 134,7 mmHg, SD: 31,7 mmHg, n=27

$\bar{p}$ max: über die gesamte Versuchsdauer gemittelte Spitzendruckwerte.

4.3.7. Änderungen des enddiastolischen Drucks (EDP) bezüglich der Änderungen des pCO_2 im arteriellen Blut während der Frühphase.

In der gleichen Darstellungsweise wie unter 4.3.6. sind die Änderungen des EDP für Kontrollen und Schwimmer unter Pindolol aufgeführt (Abbildungen 14 und 15).
Auch wenn die (in diesem Falle absoluten) mechanischen Änderungen hier nicht so deutlich herausgestellt werden können und auch nicht die Berechnung einer Regressionsgeraden erlauben, so sind doch zwei Feststellungen mög-

lich: Einmal verhält sich der EDP nicht wie der Ventrikelspitzendruck, sondern eher entgegengesetzt. Dies spricht gegen eine ausschließliche Abhängigkeit des Ventrikeldrucks vom EDP in der Frühphase und für eine sekundäre Veränderung des EDP nach der CO_2-bedingten Reaktion von p max. Diese Vermutung wurde bereits in Kapitel 4.3.2. geäußert. Zum Zweiten scheint die EDP-Änderung bei Schwimmern geringer zu sein als bei den Kontrollen. Eine geringere Reaktion von p max würde nach der erwähnten Vermutung auch sekundär zu einer nur geringen EDP-Veränderung führen.

Abbildung 14 (Seite 44 oben):
Veränderungen des EDP bezogen auf pCO_2-Änderungen bei Kontrollen unter Pindolol.
Der EDP verhält sich dem Ventrikelspitzendruck (Abbildungen 12 und 13) entgegengesetzt.

Abbildung 15 (Seite 44 unten):
Veränderungen des EDP bezogen auf pCO_2-Änderungen bei Schwimmern unter Pindolol.
Geringere EDP-Änderungen im Vergleich zu den Kontrollen in Abbildung 14.

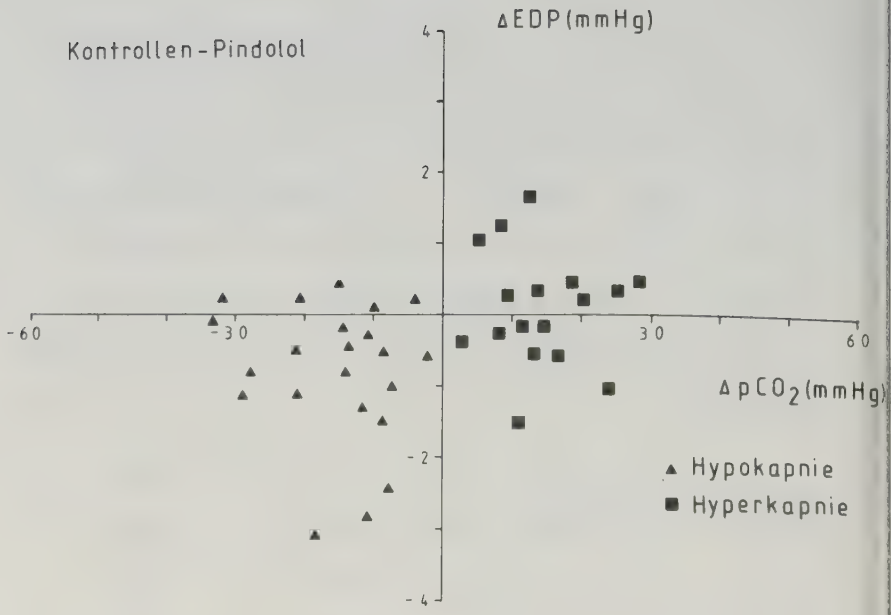


Abbildung 14 (oben)

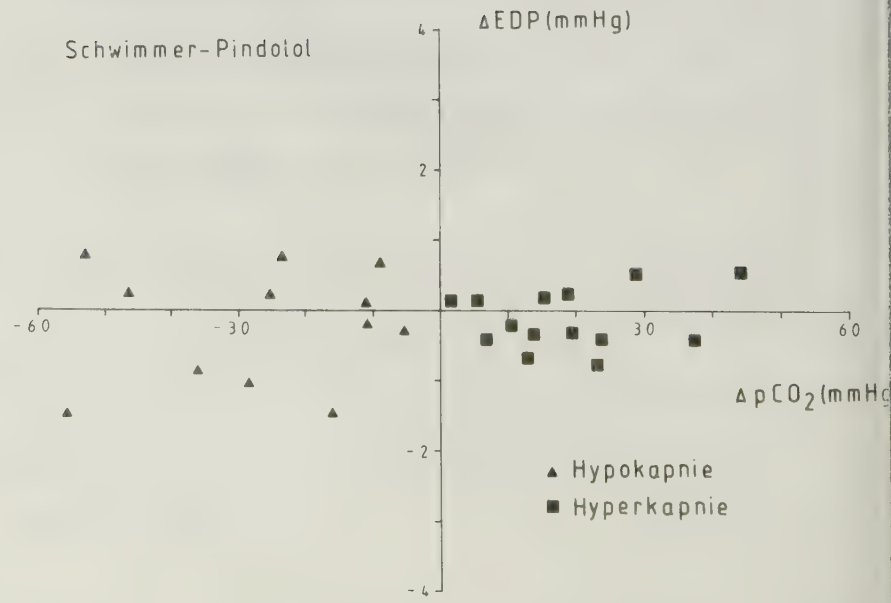


Abbildung 15 (unten)

4.3.8. Änderungen weiterer mechanischer Parameter bezogen auf die Änderungen des pCO_2 zum Zeitpunkt der Frühphase.

Wie in den beiden vorangegangenen Kapiteln soll das unterschiedliche Verhalten weiterer mechanischer Parameter gegenüber Hypo- und Hyperkapnie bei Kontrollen und Schwimmern anhand der Regressionsgeraden verglichen werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p wird nur noch für die Geradensteigungen angegeben. Für die Achsenabschnitte sind in keinem Fall signifikante Unterschiede festgestellt worden.

Parameter	Versuchsgruppe	Geradengleichung	K.K.	p
dp/dt systol.				
absolut	K-pin (n=41)	y=-44x +27	0,83	0,0005
	S-pin (n=51)	y=-26x + 9	0,86	
	K-na (n=37)	y=-18x -121	0,77	n.s.
	S-na (n=27)	y=-18x - 48	0,80	
relativ	K-pin (n=41)	y=-1,55x +1,03	0,87	0,0005
	S-pin (n=51)	y=-0,97x +1,33	0,93	
	K-na (n=37)	y=-0,70x -3,80	0,87	n.s.
	S-na (n=27)	y=-0,78x +2,70	0,63	

Die prozentualen (relativen) Veränderungen der systolischen Druckanstiegsgeschwindigkeiten für Kontrollen und Schwimmer im Vergleich sind in Abb. 16 graphisch dargestellt.

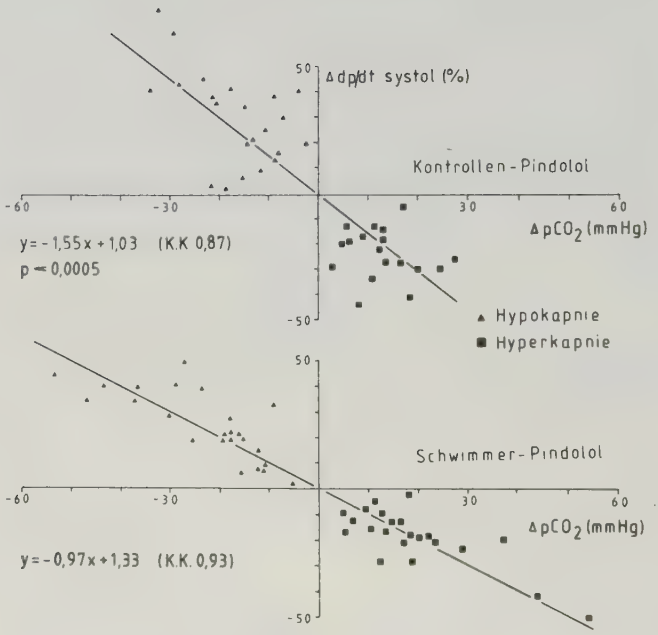


Abbildung 16:
Vergleich der frühen prozentualen Änderungen der systolischen Druckanstiegsgeschwindigkeit bezüglich der pCO_2-Änderungen zwischen Kontrollen und Schwimmern unter Pindolol.

Parameter	Versuchsgruppe	Geradengleichung	K.K.	p
dp/dt diastol.				
absolut	K-pin (n=41)	y=-19x +57	0,75	0,0005
	S-pin (n=51)	y=- 7x + 1	0,70	
	K-na (n=23)	keine Gerade		
	S-na (n=27)	y=- 8x -11		
relativ	K-pin (n=41)	y=-1,58x +4,15	0,83	0,0005
	S-pin (n=51)	y=-0,62x +1,85	0,71	

Abbildung 17 zeigt, daß auch bei Darstellung der prozentualen Änderungen von dp/dt diastol. für die Beziehung der diastolischen Druckabfallsgeschwindigkeit zur pCO_2-Änderung bei den Kontrollen unter Noradrenalin eine Punktwolke entsteht, durch die keine Regressionsgerade gelegt werden kann, da bei Hypokapnie initial nicht die erwartete Zunahme des diastolischen dp/dt verzeichnet wird.
Mit diesem Verhalten des dp/dt diastol. bilden die Kontrollen unter Noradrenalin als einzige eine Ausnahme.

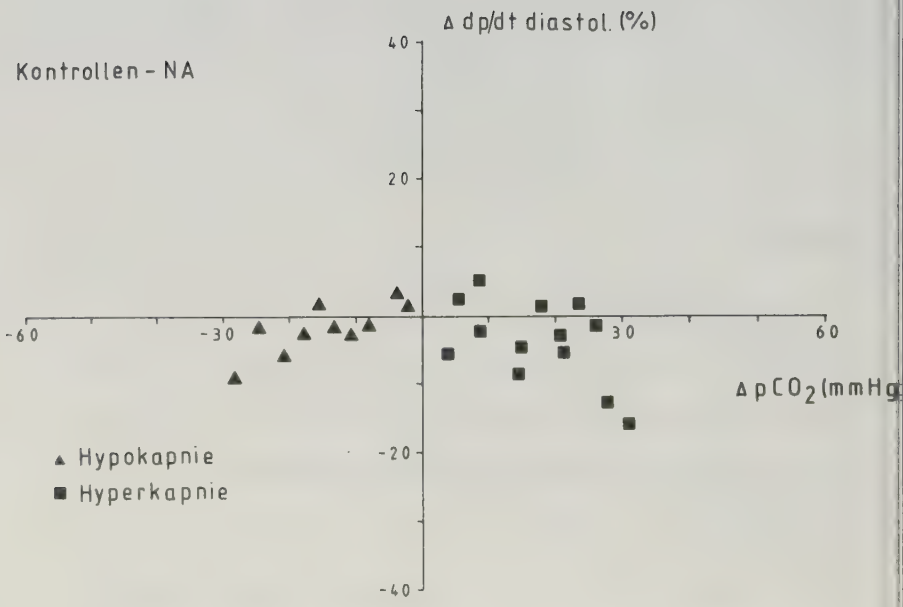


Abbildung 17:

Änderung der diastolischen Druckabfallsgeschwindigkeit bezogen auf die pCO_2-Änderungen zum Zeitpunkt der Frühphase bei Kontrollen unter Noradrenalin.

Parameter	Versuchsgruppe	Geradengleichung	K.K.	p
s max (Spannung)				
absolut	K-pin (n=41)	y=-1125x -1014	0,70	n.s.
	S-pin (n=51)	y=-1122x -1739	0,87	
relativ	K-pin (n=41)	y=-0,60x -0,98	0,69	n.s.
	S-pin (n=51)	y=-0,43x -0,82	0,82	
ds/dt systol.				
absolut	K-pin (n=41)	y=-52000x-9800	0,77	n.s.
	S-pin (n=51)	y=-55000x+58000	0,91	
relativ	K-pin (n=41)	y=-1,33x -0,05	0,83	0,05
	S-pin (n=51)	y=-1,02x +1,19	0,92	
ds/dt diastol.				
absolut	K-pin (n=41)	y=-21100x+61100	0,72	0,05
	S-pin (n=51)	y=-13500x-71500	0,79	
relativ	K-pin (n=41)	y=-1,33x +3,07	0,82	0,0005
	S-pin (n=51)	y=-0,53x -2,29	0,86	

Für die Absolutwerte der Änderungen von Spannung und ds/dt systol. bestehen zwischen Kontrollen und Schwimmern unter Pindolol keine Unterschiede. Solche werden erst deutlich, wenn die Spannungsänderungen auf das jeweilige Ausgangsniveau bezogen werden. Ursache hierfür ist vermutlich das durchweg höhere Durchschnittsniveau der mittleren Spannungswerte über alle Ausgangslagen eines Versuchs bei den schwimmtrainierten Tieren.

$\bar{s}$ max (K-pin) = 196 000 dyn/cm^2; SD: 67 000 dyn/cm^2

$\bar{s}$ max (S-pin) = 285 000 dyn/cm^2; SD: 54 000 dyn/cm^2

Der Unterschied ist signifikant: p 0,0005

Das allgemein höhere Spannungsniveau könnte bei den Schwimmern zu vergleichsweise starken absoluten Änderungen geführt haben, die durch die Verwendung von Prozentwerten weniger in Erscheinung treten. Die Ursache des erhöhten Spannungsniveaus ist bei den Schwimmern in dem ebenfalls erhöhten Niveau der enddiastolischen Spannung zu suchen. Auch sind bei den Schwimmern die EDP-Werte im Durchschnitt erhöht, was vermutlich auf die verbesserte Präparationstechnik in diesem Stadium der Versuchsdurchführung zurückzuführen ist.

$\overline{EDP}$ (K-pin) = 5,47 mmHg; SD: 3,00 mmHg

$\overline{EDP}$ (S-pin) = 8,54 mmHg; SD: 3,35 mmHg p 0,0005

Die scheinbare Diskrepanz zwischen identischer Druckentwicklung (s.S.42 unter 4.3.6.) und gleichzeitiger Erhöhung der Wandspannung läßt sich anhand des größeren enddiastolischen Volumens der Schwimmer unter Pindolol erklären (s. unter 4.4.3.). Nach der Laplace'schen Beziehung muß der Ventrikel bei einem größeren enddiastolischen Volumen eine höhere Wandspannung erzeugen, um einen identischen intraventrikulären Druck aufzubauen.

Der Mangel an verwertbaren Daten machte die Betrachtung der Spannungsänderungen bei den Tieren unter Noradrenalin unmöglich.

4.3.9. Änderungen der Frequenz bezogen auf pCO_2-Änderungen während der Frühphase.

Unter Betablockade wird die Mechanik der schwimmtrainierten Herzen durch Änderungen des pCO_2 im Blut weniger beeindruckt als die der Kontrollherzen. Unter Noradrenalin hingegen finden sich kaum oder keine Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen. Das Gesagte gilt bislang für die Verhältnisse in der Frühphase.
Das Verhalten der Frequenz bildet hier eine Ausnahme.
Wie bei den vorangegangenen Darstellungen können auch bei der Frequenz Regressionsgeraden errechnet und miteinander verglichen werden.
Die Gleichungen lauten:

für absolute Änderungen	K.K.	p
K-pin: y=-0,66x -3,10 (n=41)	0,84	0,01
S-pin: y=-0,40x -0,11 (n=51)	0,68	
K-na: y=-0,72x -2,35 (n=37)	0,83	0,0025
S-na: y=-0,38x -4,46 (n=27)	0,70	

und für relative Änderungen		
K-pin: y=-0,47x -1,53 (n=41)	0,85	0,0025
S-pin: y=-0,26x +0,27 (n=51)	0,77	
K-na: y=-0,42x -0,94 (n=37)	0,83	0,0005
S-na: y=-0,19x -1,71 (n=27)	0,75	

Im Unterschied zu den anderen Parametern besteht bei der Frequenz auch für die Kontrollen und Schwimmer unter Noradrenalin ein signifikanter Unterschied.
Wenn also Noradrenalin in der Lage ist, die Unterschiede in der mechanischen Reaktion zwischen Kontrollen und Schwimmern zu verwischen, so gilt dies offenbar nicht für die Frequenz.
Abbildung 18 zeigt ein Frequenz-pCO_2-Diagramm am Beispiel der Versuchstiere unter Pindolol.
Zu beachten ist, daß das Durchschnittsniveau der Frequenzen über die Gesamtversuchsdauer bei den einzelnen Versuchsgruppen unterschiedlich ist.

Mittlere Frequenz bei K-pin = 154/min; SD: 32/min
S-pin = 171/min; SD: 29/min
K-na = 172/min; SD: 26/min
S-na = 223/min; SD: 34/min

Die Unterschiede zwischen beiden Pindolol-Gruppen, beiden Noradrenalin-Gruppen, sowie zwischen beiden Kontroll- und Schwimmergruppen sind jeweils hoch signifikant.

Die unterschiedliche Reaktion von Schwimmern und Kontrollen unter Noradrenalin auf pCO_2-Änderungen hinsichtlich der Frequenz tritt sowohl bei der Betrachtung der absoluten als auch der relativen Frequenzänderungen auf, sodaß ein durch die verschiedenen Frequenzniveaus bedingter, artifizieller Unterschied wohl nicht in Frage kommt.

Bei den Versuchen unter Pindolol besteht im Verhalten der Frequenz kein Unterschied bezüglich der Frühphase zu den anderen mechanischen Parametern. In jedem Fall reagieren die trainierten Herzen quantitativ geringer.

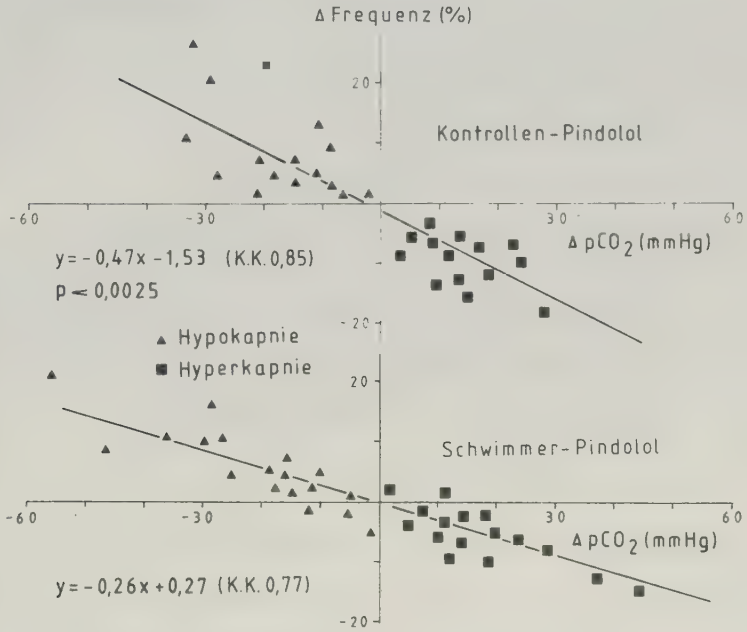


Abbildung 18:
Frühe Frequenzänderungen nach Hypo- und Hyperkapnie bei Kontrollen und Schwimmern unter Pindolol.
Wie bei den mechanischen Parametern reagieren auch hier die Schwimmer weniger. Als Besonderheit ergibt sich ein ähnliches Bild auch bei Versuchen unter Katecholamin.

4.3.10. Änderungen der Herzmechanik zwischen Früh- und Spätphase.

Die "Auslenkung" der mechanischen Parameter (p max, dp/dt, s max, ds/dt) während der Frühphase in die eine oder die andere Richtung wird zur Spätphase hin wieder rückgängig gemacht (vgl. Kapitel 4.2.). Abbildung 19 zeigt die relativen Änderungen des Ventrikelspitzendrucks p max in Prozenten jetzt der Werte während der Frühphase bezüglich der pCO_2-Änderungen im arteriellen Blut für Versuchstiere unter Pindolol. Zur Verdeutlichung ist im Bild die pCO_2-Skala beibehalten worden, in Wirklichkeit ändert sich der pCO_2 zwischen Frühphase und Spätphase zumindest im Blut nicht mehr wesentlich (vgl. Kapitel 4.2.).
Die Schwimmer sind in ihrer Mechanik durch die Hypo- und Hyperkapnie initial in geringerem Maße gestört worden als die Kontrollen. Dementsprechend fällt auch die Korrektur zur Spätphase hin deutlich geringer aus. Die früh mechanisch erheblich veränderten Druckwerte bei den Kontrollen zeigen ihre Rückkehr zum neuen Gleichgewicht im Schaubild durch eine wesentlich steilere Regressionsgerade, die Ausdruck der Kompensation der initialen Störung ist, an.

Für die anderen Parameter, mit Ausnahme der Frequenz, gilt dasselbe. Auf graphische Darstellung wird daher verzichtet.

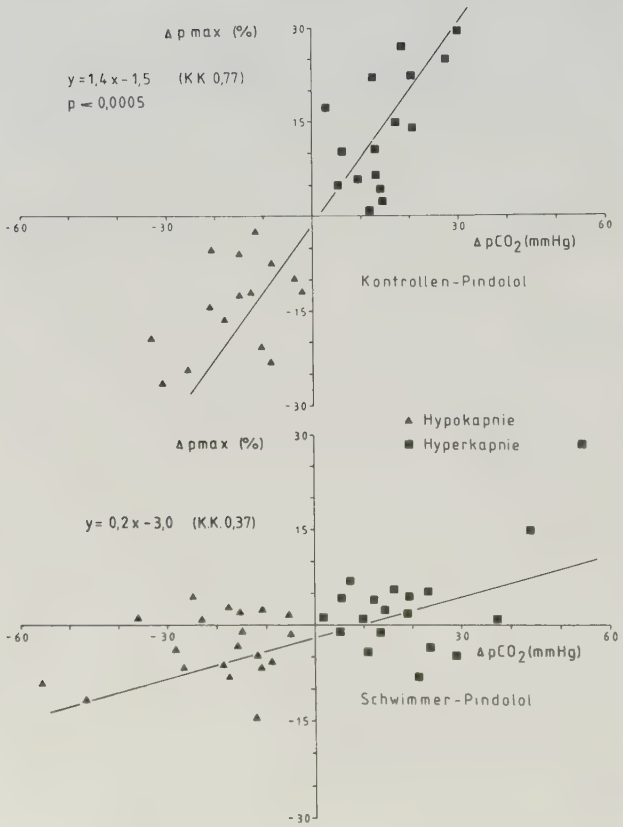


Abbildung 19:

Veränderung des Ventrikelspitzendrucks zwischen Früh- und Spätphase für Versuche unter Pindolol.

Der Übersichtlichkeit halber wird die pCO_2-Skala beibehalten, obwohl sich der pCO_2 im Blut zwischen Früh- und Spätphase nicht mehr ändert.

4.3.11. Änderungen der Frequenz zwischen Früh- und Spätphase.

Die Frequenz verhält sich bei der Rückkehr von der Früh- zur Spätphase anders als die übrigen Parameter. Wie Abbildung 20 zeigt, kommt es weder bei den Kontrollen noch bei den Schwimmern unter Pindolol zu einer Korrektur des nach der Frühphase eingestellten Niveaus. Die Werte gruppieren sich um die x-Achse. Für die Herzen unter Noradrenalin gilt dasselbe.
Dies weist, nach dem in Kapitel 4.3.9. für Noradrenalin-Versuche gesagten, auf eine weitere Sonderstellung der Frequenz hin. Sie ändert sich zwar initial wie die Mechanik, neigt aber später nicht in dem Maße wie diese zur Rückkehr in die Ausgangslage, sondern verharrt auf dem in der Frühphase erreichten Niveau.

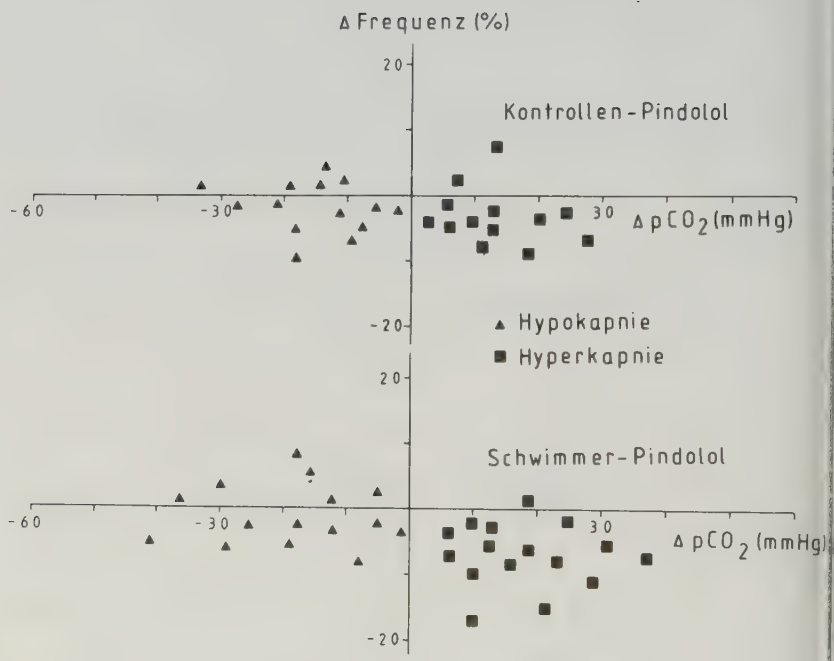


Abbildung 20:

Verhalten der Frequenz zwischen Früh- und Spätphase bei Kontrollen und Schwimmern unter Pindolol. Das nach der Frühphase erreichte Frequenzniveau wird zur Spätphase hin weder bei den Kontrollen noch bei den Schwimmern korrigiert. Die initiale Frequenzänderung ist gleichzeitig die endgültige. Dasselbe gilt auch für die Versuche unter Noradrenalin (ohne Bild).

4.3.12. Vergleich der Mechanik während der Ausgangslage und während der Spätphase.

Diese Untersuchungen sollen der Fragestellung dienen, wie die Belastung durch Hypo- und Hyperkapnie letztendlich verkraftet wird, das heißt, ob oder inwieweit das Ausgangsniveau, das vor dem Gaswechsel bestand, wieder erreicht oder gar überschritten bzw. unterschritten wird. Dazu dienen Darstellungen, die auf der Abszisse diejenigen gemessenen pCO_2-Werte tragen, die durch einen Gaswechsel erreicht worden sind. Da diese Werte wiederum die Ausgangslagen für den jeweils nächsten Wechsel bilden, erklärt sich die Überschneidung von Werten nach Hypo- und Hyperkapnie. Eine Hypokapnie kann zu einem hohen (nämlich von einem noch höheren ausgehend) oder zu einem niederen pCO_2 hin erfolgen. Für die Hyperkapnie gilt umgekehrt dasselbe. Im Schaubild (Abb. 21) sind Hypokapnie und Hyperkapnie durch verschiedene Symbole gekennzeichnet. Die Ordinate bilden die absoluten mechanischen Änderungen, im Beispiel von Abbildung 21 des Ventrikelspitzendrucks in Millimeter Quecksilbersäule. Die Ausgangslage ist durch die Nullinie dargestellt. Im Rahmen einer Hypokapnie wäre in der Frühphase ein Druckanstieg über diese Linie hinaus erfolgt. Der Endpunkt des anschließenden Absinkens des Drucks ist aus dem Bild zu ersehen.

Während eine Hypokapnie zu einem mittleren pCO_2-Wert

(20 bis 40 mmHg) die Rückkehr des Drucks bei den Kontrollen unter Pindolol fast oder ganz bis zur Ausgangslage bewirkt, so fällt dieser beim Erreichen sehr niederer pCO_2-Werte weit unter den Ausgangswert ab. Dabei spielt die Weite des pCO_2-Sprungs eine gewisse, aber nicht die allein entscheidende Rolle. Das Ergebnis deckt sich mit der zu Beginn gemachten, qualitativen Beobachtung, daß bei Erreichen stark alkalischer Verhältnisse der Ventrikeldruck (nebst den anderen Parametern) dramatisch absinkt (vgl. 4.2.).
Hyperkapnie zu niederen und mittleren pCO_2-Werten führt zum Überschreiten des Ausgangsniveaus, zu hohen pCO_2-Werten wird das Ausgangsniveau nicht mehr ganz erreicht.

In einem mittleren pCO_2-Bereich zwischen 30 und 40 mmHg überschneiden sich die Punktwolken von Hypo- und Hyperkapniewerten. In diesem Bereich könnte man sich ein pCO_2-Optimum für die untrainierten Herzen unter Betablockade denken. Bei den Schwimmern ist weder eine deutliche Abhängigkeit der Spätphase von der pCO_2-Sprungweite noch vom erreichten pCO_2 auszumachen. Die Druckwerte der Spätphase gruppieren sich um die Nullinie der Ausgangslage. Daraus folgt das Fehlen einer Überkreuzungsstelle, und damit wohl auch eine Verbreiterung des pCO_2-Optimums.
Unter Noradrenalin werden qualitativ dieselben, quantitativ jedoch geringere Veränderungen beobachtet. Beide Versuchsgruppen entsprechen etwa den Schwimmern unter Pindolol.

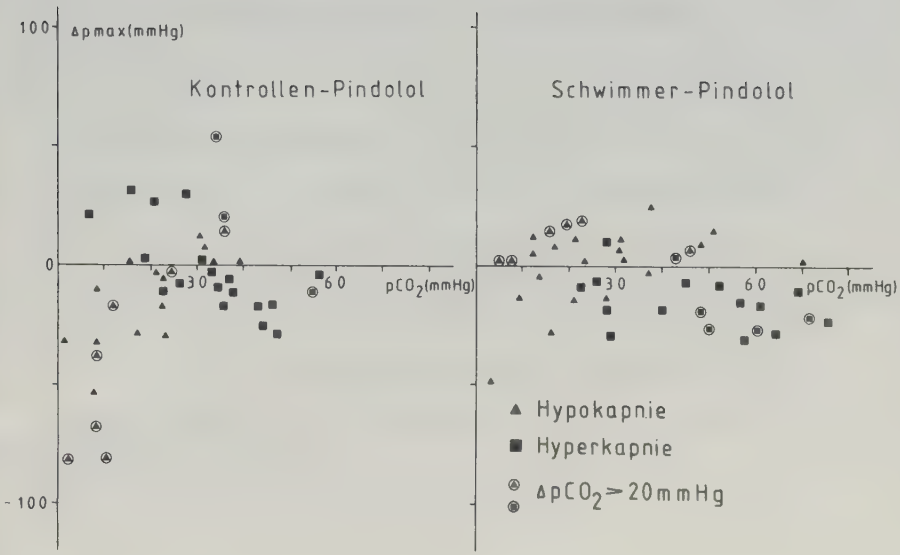


Abbildung 21:

Vergleich zwischen Kontrollen und Schwimmern unter Pindolol hinsichtlich der Neueinstellung eines mechanischen Gleichgewichts in der Spätphase bezüglich der Ausgangslage vor dem Gaswechsel.

Während die Kontrollen abhängig vom erreichten pCO_2 mehr oder weniger vollständig, teilweise auch überschießend, korrigieren, scheinen die Schwimmer die Ausgangslage strikter halten zu können. Das vermutete pCO_2-Optimum ist bei ihnen im Rahmen der angebotenen CO_2-Variation breiter.

4.2.13. Versuch einer zusammenfassenden Darstellung der mechanischen Reaktionen des Herzens auf Hypo- und Hyperkapnie während Früh- und Spätphase.

Als Beispiel dient die Beziehung des Ventrikelspitzendrucks zum arteriellen pCO_2 bei Versuchen unter Pindolol. In Abbildung 22 sind Kontrollen und Schwimmer einander gegenübergestellt. Die Kurven in der Mitte repräsentieren die Mittelwerte von p max in den Spätphasen, die in der Regel gleichzeitig die Ausgangslagen für den nächsten Gaswechsel sind. Entsprechendes ist auf der jeweils rechten Bildhälfte der Abbildungen 6 und 7, nur dort nicht gemittelt, zu finden.
Die oberen Kurven entsprechen den Druckmittelwerten zum Zeitpunkt der Frühphase nach Hypokapnie, deuten also die initiale Drucksteigerung an. Die unteren Kurven zeigen die Druckmittelwerte in der Frühphase nach Hyperkapnie und damit den initialen Druckabfall. Das Pendant zu diesen beiden letztgenannten Kurven sind die jeweils linken Bildhälften der Abbildungen 6 und 7.

Ein repräsentativer Druckwert befinde sich, vor dem Wechsel auf ein CO_2-ärmeres Gasgemisch, auf der mittleren Kurve der Ausgangslagen. Zwei Minuten nach der Hypokapniebelastung hat er, bei entsprechend niedrigem pCO_2-Wert im Blut, die obere Kurve der Frühphase erreicht, um zur Spätphase hin, bei nun gleichbleibendem arteriellen pCO_2, wieder auf die Kurve der Spätphasen bzw, der künf-

tigen Ausgangslagen zurückzufallen. Der Weg eines solchen Druckwerts ist im Schaubild als Pfeil eingezeichnet.

Nach Hyperkapnie sinkt ein repräsentativer Druckwert von der Ausgangslagenkurve aus zur unteren Kurve der Frühphase ab, um, bei neueingestelltem, höheren pCO_2, wieder zur alten Kurve anzusteigen.

Das Schema will die Auffassung deutlich machen, daß in der Frühphase eine nach Hypo- und Hyperkapnie unterschiedliche Reaktion der Herzmechanik zustande kommt, daß aber in der Spätphase wieder eine gemeinsame Kurve erreicht wird, aus der die Art der vorangegangenen, respiratorischen Störung nicht mehr abzulesen ist.

Während die Druckwerte bei den Kontrollen weite "Wege" zurücklegen müssen, um von der Ausgangslage über die Früh- zur Spätphase zu gelangen, so gilt dies nicht für die Schwimmer. Bei ihnen ist bereits die frühe Auslenkung der Mechanik so gering, daß zwangsläufig auch die Korrektur gering ausfallen muß. Der Unterschied zu den Kontrollen ist quantitativ. Aus den Schaubildern 22 bis 24 geht hervor, daß das Verhalten qualitativ bei beiden Gruppen gleich ist.

Der leicht gebogene Verlauf der mittleren Kurven der Ausgangslagen bzw. Spätphasen mit steilerem Abfall im alkalischen und geringerem Abfall im sauren Bereich deutet vielleicht auf ein Optimum der mechanischen Arbeit zwischen 20 und 40 mmHg CO_2-Partialdruck (entspre-

chend pH 7,15 bis 7,25 im arteriellen Blut) hin.

Ergänzend zeigen die Abbildungen 23 und 24 dieselbe zusammenfassende Darstellung für die erste Ableitung des Drucks während Systole und Diastole bei Versuchen unter Pindolol.
Für die Frequenz hat diese Zusammenfassung keine Gültigkeit, da diese, einmal in der Frühphase verändert, die Tendenz hat, dieses Niveau beizubehalten. Eine eigentliche Korrektur findet nicht statt.

Unter Noradrenalin sind die frühen mechanischen Veränderungen bei Kontrollen und Schwimmern gering. Beide Gruppen entsprechen hinsichtlich der oben beschriebenen Darstellung den Schwimmern unter Pindolol.

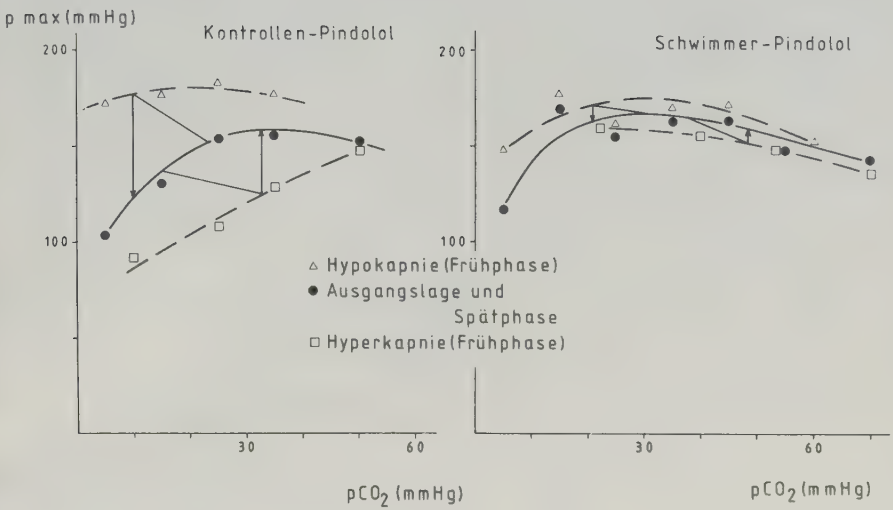
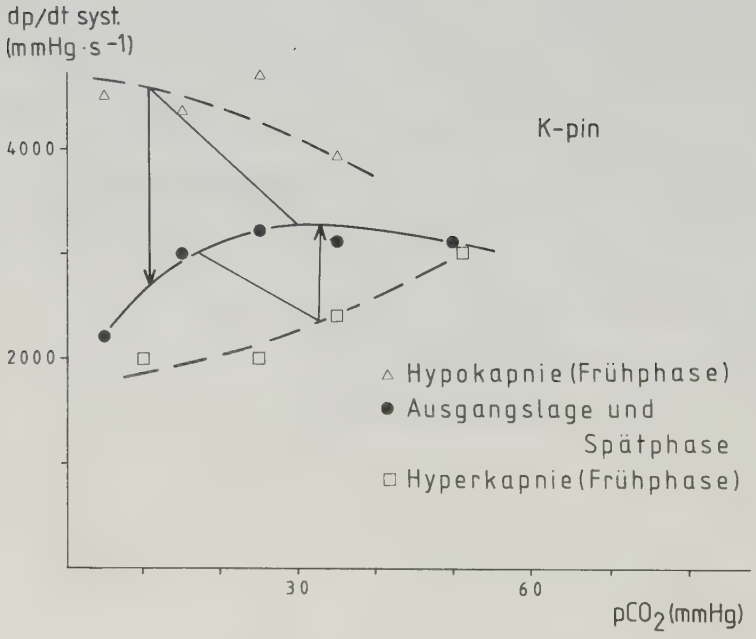


Abbildung 22:
Vergleich der zusammenfassenden Darstellung der mechanischen Veränderungen nach Hypo- und Hyperkapnie bei Kontrollen und Schwimmern unter Pindolol. Als Beispiel dient der Ventrikelspitzendruck (Druckmittelwerte aus jeweils mehreren Versuchen gebildet).

Abbildungen 23 (Seite 66) und 24 (Seite 67):
Dasselbe am Beispiel von dp/dt systol. und dp/dt diastol. für Versuchstiere unter Pindolol.



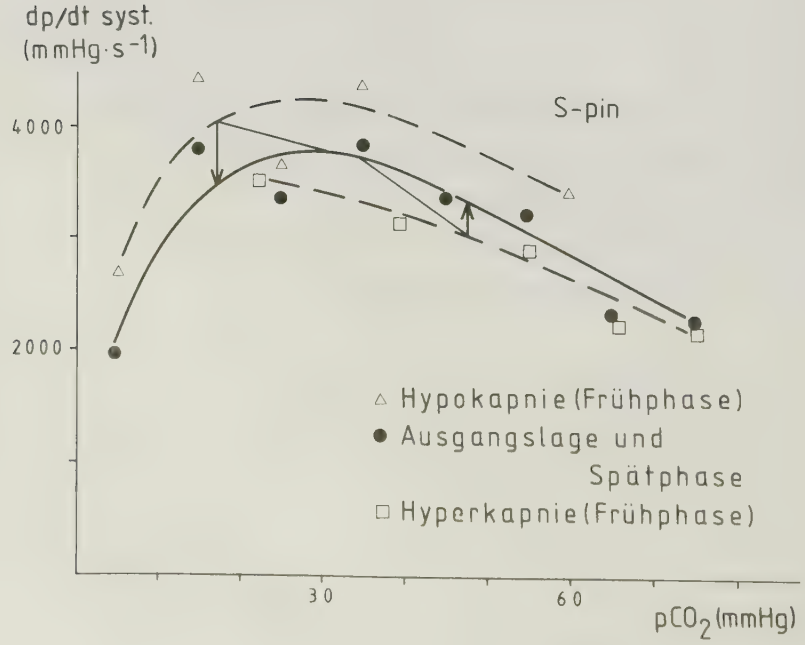
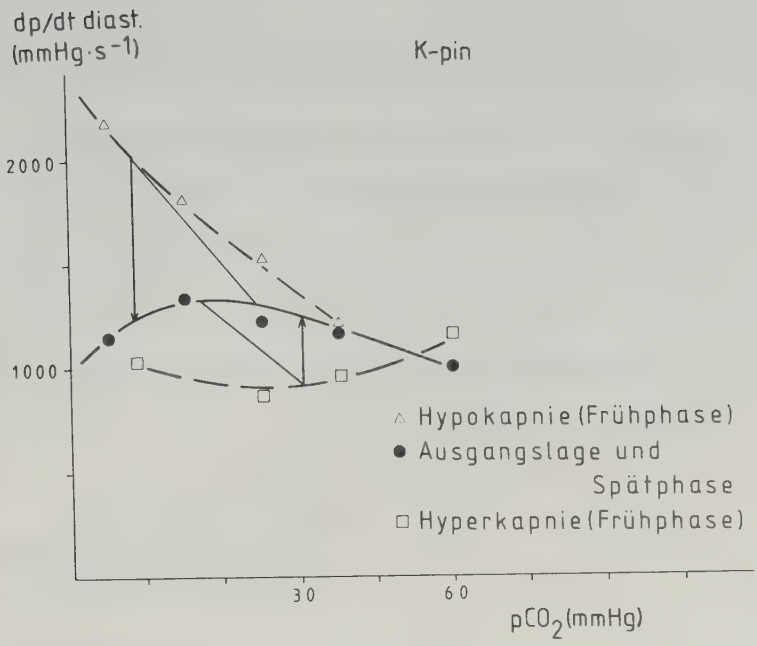


Abbildung 23



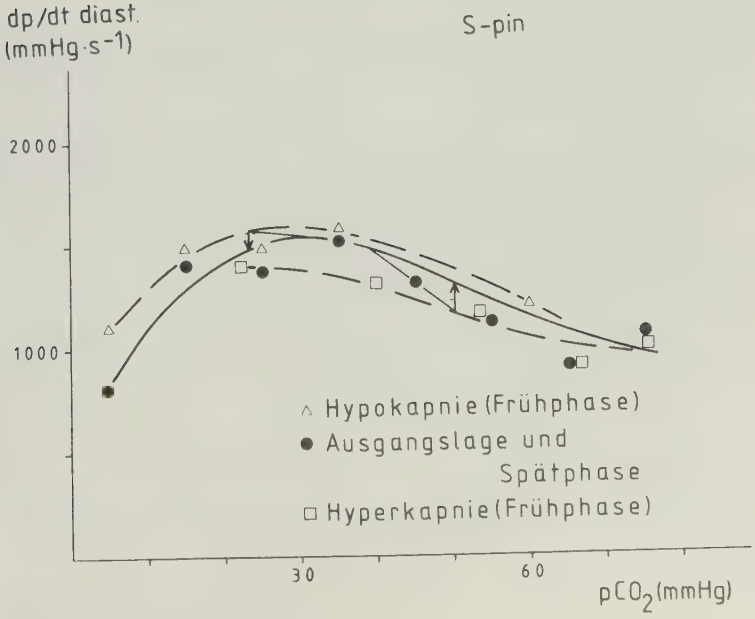


Abbildung 24

4.3.14. Versuch einer vorläufigen Zusammenfassung

(1) Hypokapnie führt initial zu einem Anstieg mechanischer Parameter des Herzens, später dann zu einem Abfall, vielleicht im Sinne einer Korrektur.

(2) Hyperkapnie hat eine spiegelbildliche Reaktion zur Folge.

(3) In dem gesteckten Rahmen wird Hyperkapnie besser vertragen als Hypokapnie.

(4) Die initialen Veränderungen des Drucks sind nicht (ausschließlich) füllungsabhängig, sondern auf irgend eine Weise CO_2-abhängig. Der EDP dürfte dem Ventrikeldruck folgen.

(5) In der Spätphase kann nicht mehr unterschieden werden, ob eine Hypo- oder Hyperkapnie vorausgegangen war.

(6) Die Frequenz verzichtet auf eine Korrektur nach initialer Änderung.

(7) Schwimmtraining verändert das Verhalten der Mechanik und der Frequenz (letztere nur in der Frühphase) im Sinne einer quantitativ geringeren Reaktion auf die Störung mit darauf folgender geringerer Korrektur.

(8) Ähnlich wirkt sich Noradrenalin aus, das zusätzlich die Unterschiede zwischen Kontrollen und Schwimmern, besonders deutlich in der Frühphase, unterdrückt. Die Frequenz macht auch hier eine Ausnahme, indem sie den Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen aufrechterhält.

(9) Die verbesserte Widerstandsfähigkeit der Schwimmer bzw. der katecholaminbehandelten Herzen muß auf Vorgänge mit schnellem Wirkungseintritt (vor und/ oder während der Frühphase) zurückzuführen sein, da eigentlich nur zum Zeitpunkt der Frühphase deutliche Unterschiede zu den Kontrollherzen festgestellt werden. Die im Blut früh und spät gleichbleibenden Verhältnisse machen intrazelluläre Puffervorgänge wahrscheinlich.

4.4. Weitere Untersuchungsbefunde

4.4.1. Abhängigkeit des Herzminutenvolumens und des peripheren Widerstandes vom Perfusionsdruck (Systemdruck in der Aorta) bzw. vom Ventrikeldruck.

Wie aus der Versuchsbeschreibung entnommen werden kann, ist das verwendete Herz-Lungen-Modell nicht rein isovolumetrisch. Der Kreislauf wird über die Koronararterien und die Lungengefäße in Gang gehalten. Schon unter auxotonischen Bedingungen fließt ein beträchtlicher Anteil des Blutvolumens (bei eigenen Versuchen wurden bis zu 30 Prozent ermittelt) pro Zeiteinheit durch die Kranzgefäße.

Das Herzminutenvolumen wurde über das Flowmeter um die Arteria pulmonalis bestimmt, der Widerstand nährungsweise nach dem OHM'schen Gesetz aus dem Quotienten Perfusionsdruck durch Volumen pro Zeit errechnet.

Der Druck im venösen System wurde vernachlässigt, also gleich Null gesetzt, da bei Messungen mit einem Druckaufnehmer in der Vena cava inferior nur sehr niedere und nicht schwankende Druckwerte festgestellt wurden.

In den zu diesem Kapitel gehörenden Schaubildern ist anstatt der Änderungen des Perfusionsdrucks, also des mittleren Drucks in der Aorta ascendens ($\bar{p}a$), die Änderung des Ventrikelspitzendrucks p max angegeben. Dies scheint erlaubt, da einmal der mittlere Aortendruck

sehr eng mit dem Ventrikelspitzendruck korreliert ist (Abbildung 25) und zum Zweiten nur relative Änderungen betrachtet werden können, da die Absolutwerte des Minutenvolumens methodisch bedingt oft stark variieren.
Abbildung 25 zeigt die enge Korrelation zwischen Aortenmitteldruck und Ventrikelspitzendruck am Beispiel der Kontrollen unter Betablockade. Zwischen diesen und den Schwimmern besteht kein Unterschied.
Abbildung 26 setzt die relativen Änderungen des Herzminutenvolumens (in Prozenten des jeweiligen Ausgangswerts) zu den relativen Änderungen des Ventrikel- und damit des Perfusionsdrucks (ebenfalls in Prozenten des Ausgangswerte) in Beziehung. Druckerhöhung vermehrt, Druckminderung reduziert das Minutenvolumen. Es besteht offenbar kein Zusammenhang mit den herrschenden CO_2-Partialdrucken im arteriellen Blut. Diese Untersuchung wurde durchgeführt, um eine deutliche Abhängigkeit des Minutenvolumens von bei unterschiedlichen pCO_2-Werten unterschiedlich weit gestellten Lumina der Koronargefäße auszuschließen.
Die Abbildung 26 gilt für Kontrollen unter Pindolol. Zu den anderen Versuchsgruppen besteht kein Unterschied.
Auch ist die Korrelation des Minutenvolumens zum Ventrikeldruck enger als zur Frequenz, obwohl diese in die Berechnung des Volumens pro Zeiteinheit eingeht.
Wenn sich Druck und Minutenvolumen gleichsinnig ändern, muß der Quotient aus beiden etwa konstant bleiben. Abbildung 27 zeigt, daß der Widerstand von der Druckänderung weitgehend unabhängig ist.

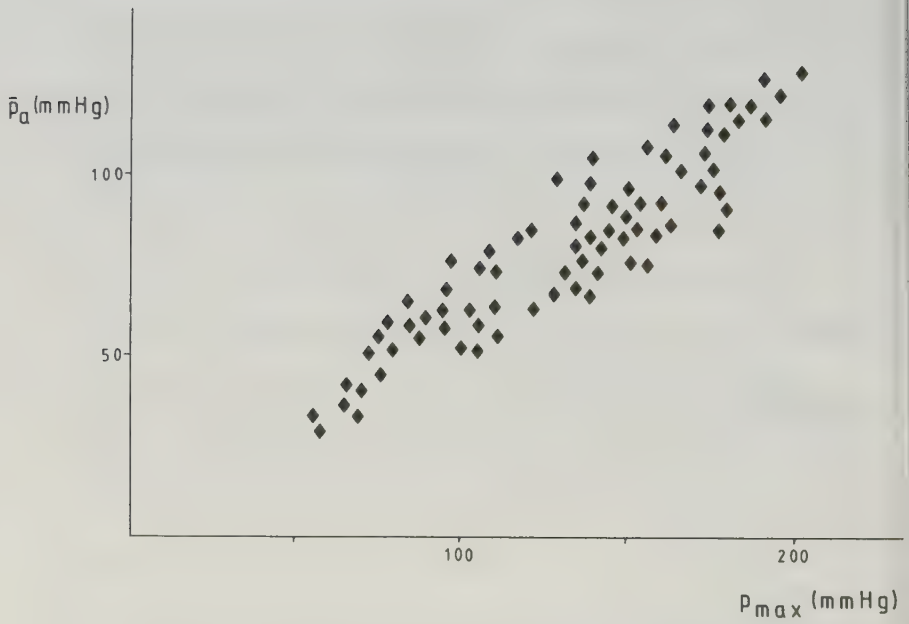


Abbildung 25:

Beziehung zwischen mittlerem Aortendruck $\bar{p}a$ und Ventrikelspitzendruck p max bei Kontrollen unter Pindolol.

Der Vergleich der Regressionsgeraden zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollen und Schwimmern:

K-pin: y=0,62x +0,18; Korrelationskoeff. 0,91; n= 77

S-pin: y=0,61x +1,36; Korrelationskoeff. 0,90; n= 78

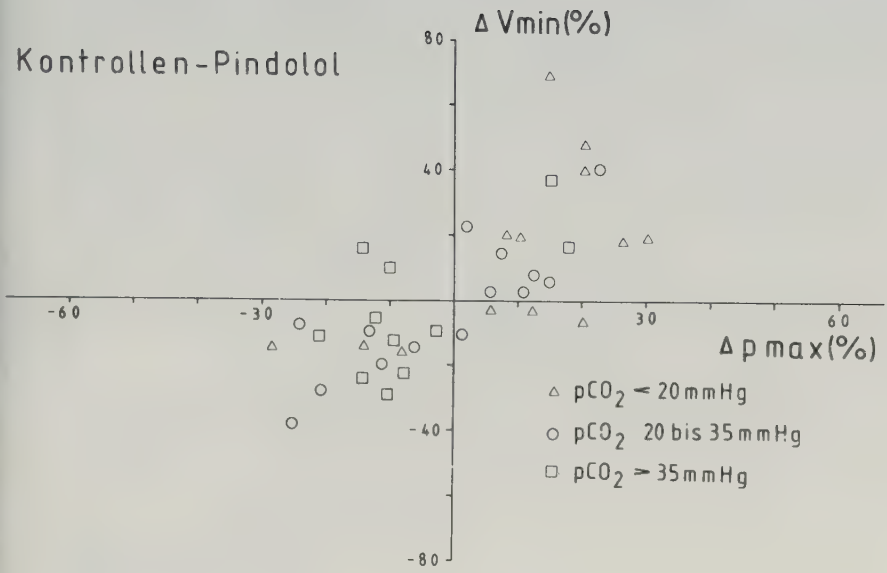


Abbildung 26:

Beziehung zwischen relativen Änderungen des Herzminutenvolumens zu relativen Änderungen des Ventrikelspitzendrucks und damit auch des Perfusionsdrucks am Beispiel der Kontrollen unter Pindolol.

Der arterielle pCO_2 spielt dabei keine Rolle.

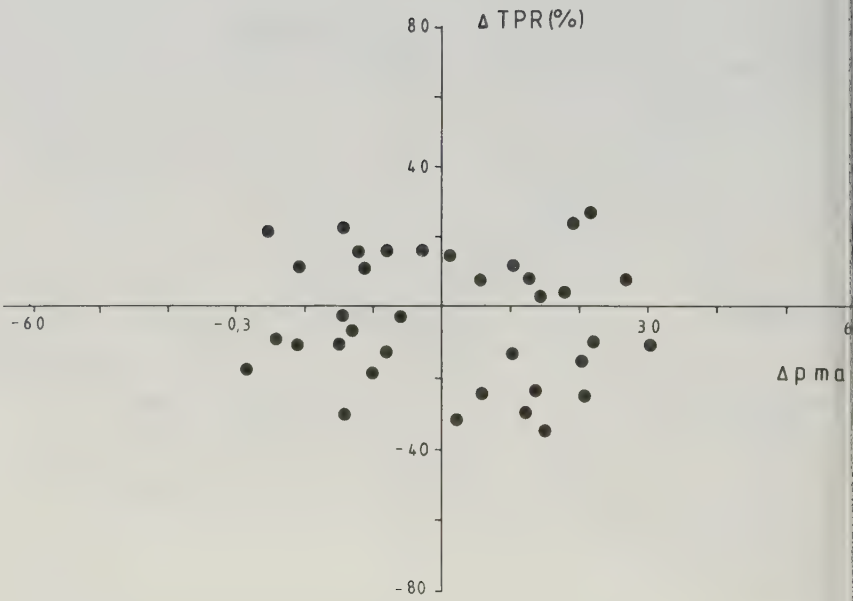


Abbildung 27:

Veränderungen des peripheren Widerstandes (TPR = Total Peripheric Resistance) bezüglich der Druckänderungen. Als Quotient aus Druck und Minutenvolumen ist der Widerstand vom Perfusionsdruck weitgehend unabhängig.

4.4.2. Effekte akuter Volumenbelastung des linken Ventrikels bei Versuchstieren ohne Betablocker und ohne Katecholamin.

Unter Punkt 3.4. (vgl. auch Abbildung 4) wurden die Effekte der Dehnungsbelastung durch Injektion von 0,45 ml einer beliebigen Flüssigkeit direkt in den linken Ventrikel qualitativ beschrieben. Innerhalb 30 Sekunden nach der Injektion stiegen Ventrikel- und Aortendruck, dp/dt und Frequenz stark an, der EDP nahm dagegen ab. Der Effekt war flüchtig. Die exakte Dauer kann wegen der Überlagerung mit den respiratorisch bedingten Reaktionen des Herzens nicht angegeben werden. Eben diese Überlagerung zweier Wirkungen zwang dazu, auf pharmakologisch unbeeinflusste Präparate zu verzichten.
Da der Effekt sowohl durch Pindolol als auch durch Noradrenalin, die beide noch in der auxotonischen Phase der Herztätigkeit in den gesamten Kreislauf gegeben worden waren, vollständig unterdrückt werden konnte, wurden durch Dehnungsreize aktivierte Katecholamine als Ursache angenommen.
Abbildung 28 zeigt, daß die Drucksteigerung nach Dehnungsbelastung in Absolutwerten (mmHg) vom vor der Belastung bestehenden Ausgangswert weitgehend unabhängig ist.
Abbildung 29 zeigt die relative Drucksteigerung in Prozenten vom Ausgangswert bezogen auf eben diese Ausgangswerte. Entsprechend Abb. 28 sind die relativen Drucksteigerungen am größten, je kleiner der Ausgangswert ist.

Zwischen Kontrollen und Schwimmern bestehen keine Unterschiede. Dasselbe gilt auch für die Parameter dp/dt und Frequenz. Auf bildliche Darstellung wird hier verzichtet.

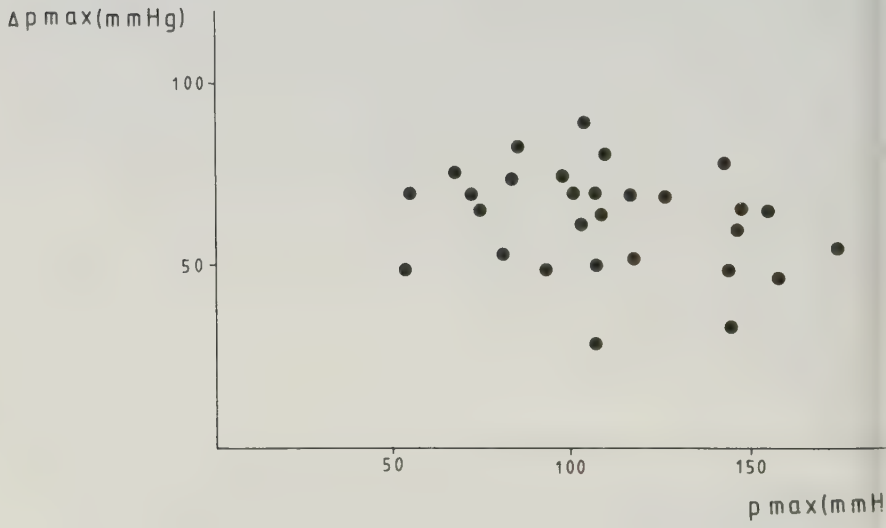


Abbildung 28:
Absolute Druckänderung bezüglich des Ausgangsdrucks nach Dehnung des linken Ventrikels durch 0,45 ml einer beliebigen Flüssigkeit. Das Maximum der Druckzunahme ist nach etwa 30 Sekunden erreicht.
Beispiel: Kontrollen ohne Pharmakonbeeinflussung (K).

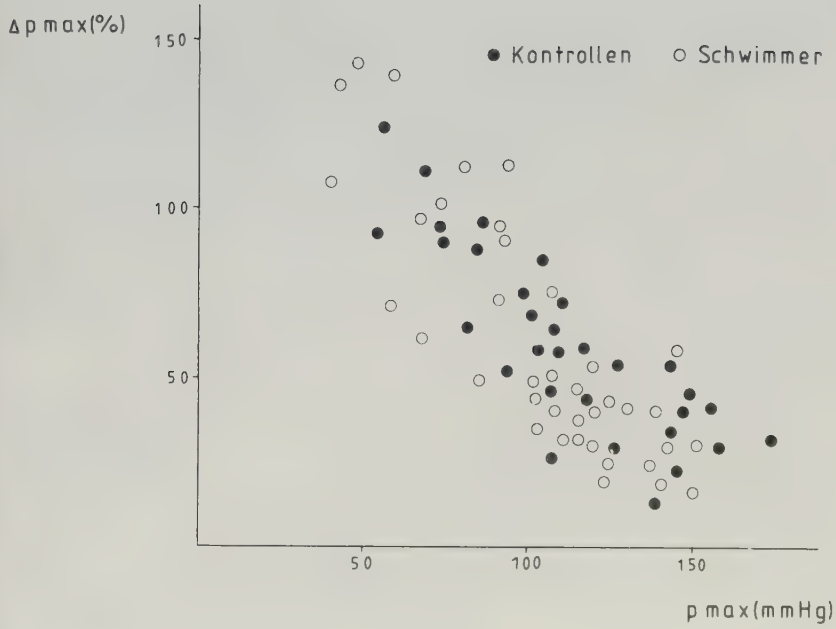


Abbildung 29:
Relative Druckänderung bezüglich des Ausgangsdrucks nach Volumenbelastung des linken Ventrikels.
Der Effekt der Dehnung ist bei Kontrollen und Schwimmern derselbe.

4.4.3. Ruhe-Dehnungs-Kurven

Nach jedem Versuch wurden am noch schlagenden Herzen die Ruhe-Dehnungs-Kurven aufgenommen (vgl. 2.3.). Die Kurven der drei Kontrollgruppen (K-pin, K-na, K) unterscheiden sich nicht voneinander, sodaß sie in Abbildung 30 als eine gemeinsame Kurve dargestellt sind. Bei den Kurven der Schwimmer erkennt man einen ähnlichen Verlauf bei S und S-pin. Die Kurve der Schwimmer unter Pindolol verläuft flacher, jedoch nicht signifikant. Dagegen verläuft die Kurve der Schwimmer unter Noradrenalin deutlich oberhalb der beiden anderen. Ab einem enddiastolischen Volumen von 0,5 ml ist der Unterschied signifikant (Abbildung 31). Der Vergleich zwischen Kontrollen und Schwimmern ergibt, daß nur die Kurve der Schwimmer unter Noradrenalin deutlich und ab 0,5 ml EDV signifikant über den anderen Kurven verläuft. Die Kurven der übrigen fünf Versuchsgruppen weisen keine signifikanten Unterschiede auf.

Zum Vergleich seien auch die durchschnittlichen Gewichte der Herzen und der linken Ventrikel der einzelnen Versuchsgruppen wiedergegeben:

Gruppe	(n)	Herzgewicht (mg)	Ventrikelgewicht (mg)
K	(5)	MW: 1266,8	MW: 910,3
		SD: 83,7	SD: 54,9
S	(8)	MW: 1254,3	MW: 839,1
		SD: 123,7	SD: 85,1

Gruppe	(n)	Herzgewicht (mg)	Ventrikelgewicht (mg)
K-pin	(9)	MW: 1319,8	MW: 854,4
		SD: 91,9	SD: 59,9
S-pin	(8)	MW: 1298,2	MW: 914,4
		SD: 126,5	SD: 108,2
K-na	(7)	MW: 1369,4	MW: 917,6
		SD: 117,7	SD: 70,0
S-na	(5)	MW: 1261,5	MW: 841,2
		SD: 71,8	SD: 50,7

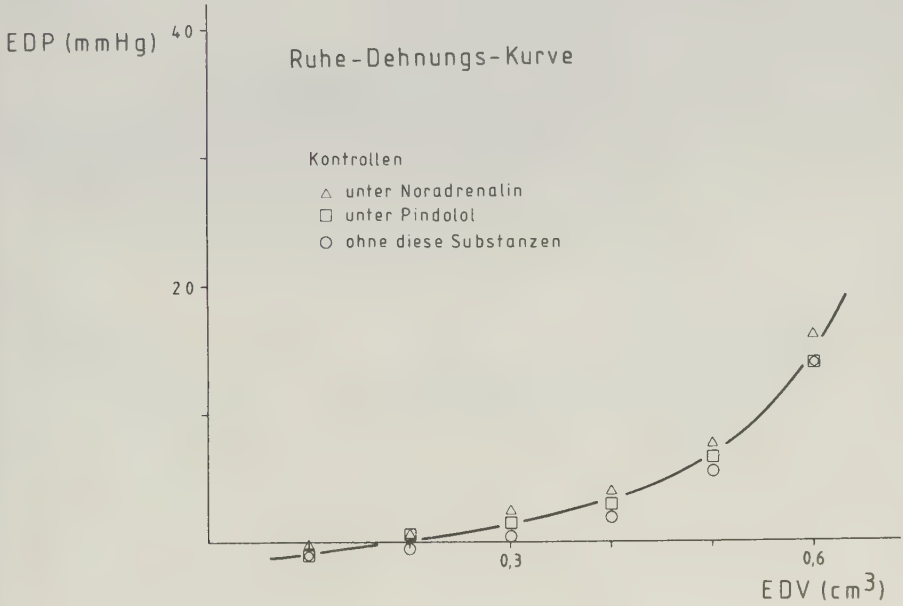


Abbildung 30:

Gemeinsame Ruhe-Dehnungs-Kurve aller Kontrollen.

K: n=4; K-na: n=7; K-pin: n=8

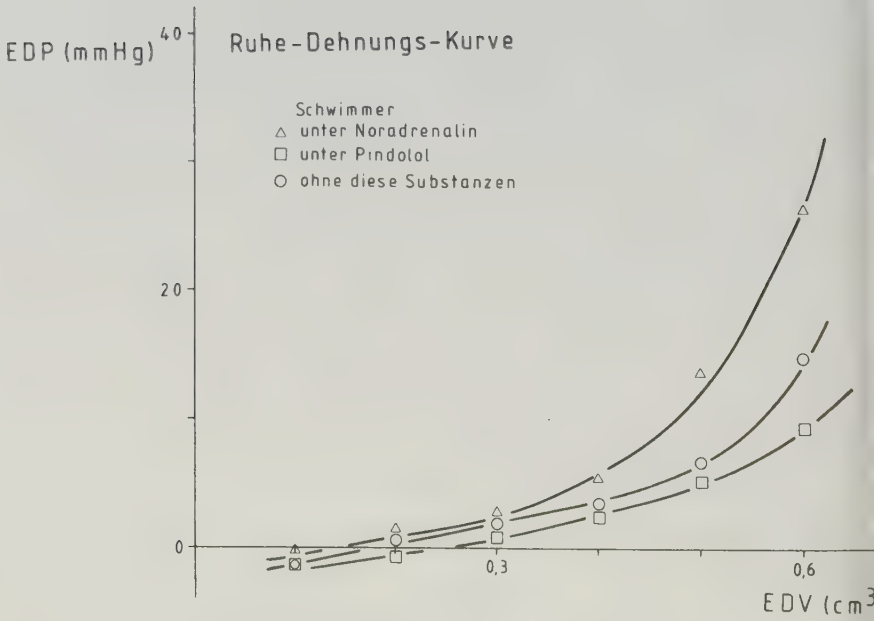


Abbildung 31:

Ruhe-Dehnungs-Kurven der Schwimmer.

S: n=4; S-na: n=4; S-pin: n=8

4.4.4. Beziehung zwischen pCO_2 und pH im arteriellen Blut.

Weder zwischen Zuständen nach Hypo- bzw. Hyperkapnie noch zwischen Schwimmern und Kontrollen bestehen Unterschiede in der Beziehung zwischen pCO_2 und pH im Blut. Diese Befunde sprechen gegen Veränderungen im Blut, die es den Schwimmern ermöglichen könnten, Hypo- und Hyperkapnie besser als die Kontrollen zu ertragen. Die Ursache für das unterschiedliche Verhalten von Kontrollen und Schwimmern gegenüber respiratorischen Störungen muß also in intrazellulären Vorgängen gesucht werden.
Abbildung 32 zeigt, daß Hypo- und Hyperkapnie keine Unterschiede in der pCO_2-pH-Beziehung bewirken.
Abbildung 33 verdeutlicht, daß sich Kontrollen und Schwimmer in dieser Beziehung ebenfalls gleichen.

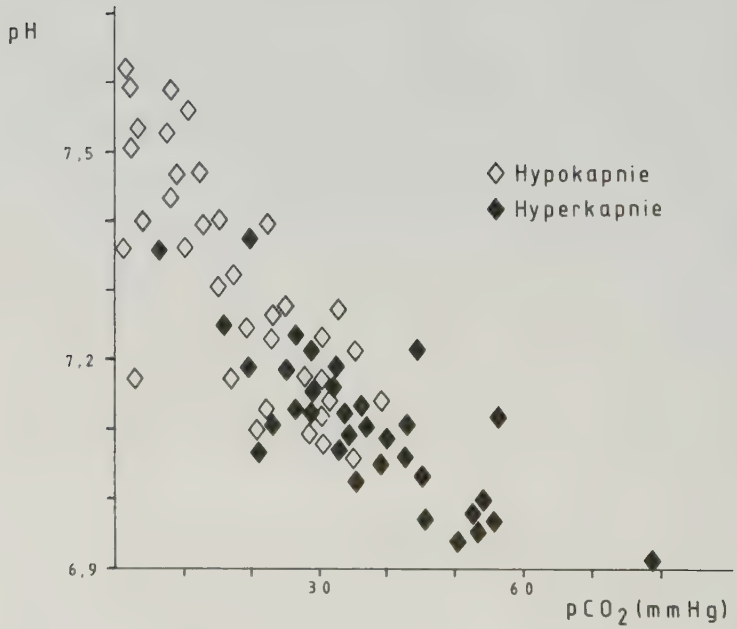


Abbildung 32:

Beziehung zwischen pCO_2 und pH im arteriellen Blut nach Hypo- bzw. Hyperkapnie am Beispiel von Kontrollen unter Betablockade.

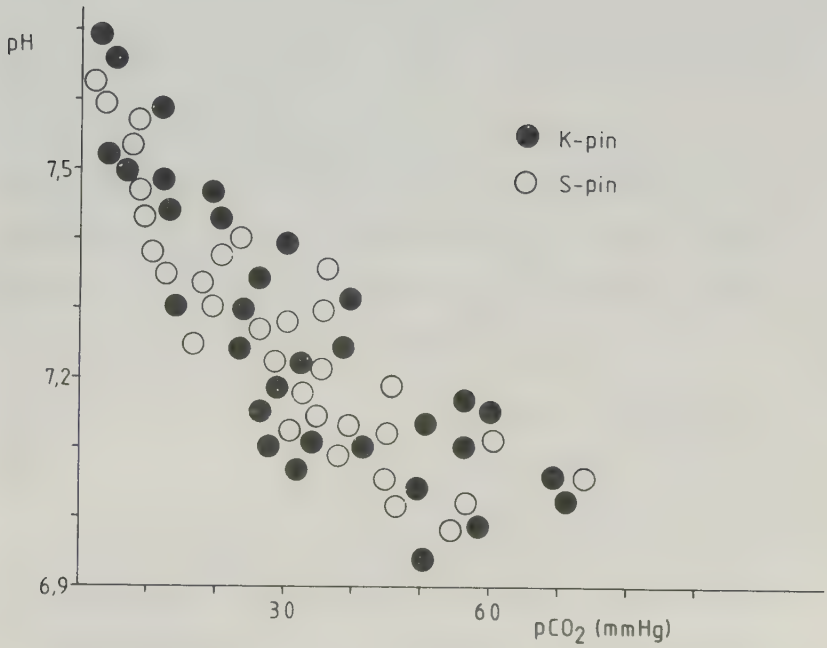


Abbildung 33:

Beziehung zwischen pCO_2 und pH im arteriellen Blut bei Schwimmern und Kontrollen.

Eine verbesserte Pufferung im Blut besteht bei den Schwimmern nicht.

5. METHODENKRITIK

5.1. Versuchstiere

Ein völlig gleiches Verhalten kann von verschiedenen Versuchstieren auch unter denselben Versuchsbedingungen nicht erwartet werden. Um individuelle Unterschiede möglichst gering zu halten, wurden ausschließlich männliche Inzuchttiere vom Stamm Sprague-Dawley herangezogen.

5.2. Schwimmtraining

Die Wassertemperatur von circa 37 Grad Celsius sollte einer Unterkühlung der Tiere und damit einer Stimulation der Schilddrüse vorbeugen. Während des zweistündigen Trainings fiel die Temperatur um etwa zwei Grad ab.
Die kleine Wasseroberfläche führte zur gegenseitigen Behinderung der Ratten beim Schwimmen, sodaß ein passives Treibenlassen unmöglich war, welches auch nie beobachtet wurde.
Nicht verhindert werden kann eine gewisse Streßwirkung der täglichen Prozedur vor und nach dem Training sowie des Trainings selbst, bei dem sich die Tiere gegenseitig behinderten und auch unter Wasser drückten, auch wenn sich die Tiere nach einiger Zeit an diese Unterbrechung des Tagesablaufs gewöhnt haben dürften.
Es wurde darauf geachtet, daß das letzte Training für die zum Versuch gelangenden Tiere mindestens vierund-

zwanzig Stunden vor dem Versuch stattgefunden hatte.

5.3. Versuchsanordnung

Es ist zu erwarten, daß sowohl die Narkose als auch die Präparation am offenen Thorax die Hämodynamik beeinflussen. Die Anwendung derselben Verfahren bei allen Versuchsgruppen ermöglichte einen Vergleich untereinander, ohne daß über die quantitative Richtigkeit der absoluten Meßwerte zuviel ausgesagt wäre.
Im Idealfall soll das Spätstadium die mechanischen Parameter im Gleichgewicht repräsentieren. Diesem Ideal zu folgen war insofern nicht möglich, als bei Hypokapnie zu sehr niedrigen pCO_2-Werten die Herzen der Kontrollen unter Pindolol die Tätigkeit einzustellen drohten. Ein solcher Druckabfall mußte notgedrungen, um den Versuch fortsetzen zu können, mit Hilfe einer Hyperkapnie abgefangen werden. Dies erklärt den zwar deutlichen, nicht aber dramatischen Druckabfall in den Übersichtsdarstellungen (z.B. Abbildung 6) während der Spätphase zu alkalischen pCO_2-Werten hin, obwohl der Druckabfall zum Herzstillstand, wie bereits in der Einleitung erwähnt, zu erwarten gewesen wäre.

5.4. Bestimmung des Herzminutenvolumens

Die Präparation des Versuchtieres bedingt, daß durch die Koronarien dasselbe Blutvolumen fließen muß wie durch die

Pulmonalarterie. Um diese wurde herznah ein elektromagnetischer Stromstärkemesser (KOLIN,1936; WETTERER,1937) gelegt. Da die Abhängigkeit der Meßgenauigkeit vom Hämatokrit einerseits und von der exakten Position sowie dem Durchmesser der Arterie andererseits nicht bestimmt werden konnte, wurde auf die Verwendung von Absolutwerten im Ergebnisteil verzichtet und nur die prozentuale Änderung dieses Parameters berücksichtigt.

5.5. Druckmessung

Zur verzögerungsfreien und amplitudengetreuen Druckregistrierung soll die Eigenfrequenz des Meßsystems und seiner Zuleitungen möglichst hoch sein (FRANK, 1925). Das verwendete Aufnahmesystem besitzt nach den Untersuchungen von KISSLING (1976) eine Eigenfrequenz von über 100 Hertz, was für Kreislaufmessungen ausreichend ist.

5.6. Isovolumetrische Herztätigkeit

Das Einbinden des Aortendruckaufnehmers konnte aus technischen Gründen erst distal des Abgangs der Koronargefäße erfolgen. Schon unter auxotonischen Bedingungen fließt ein beträchtlicher Anteil des Blutvolumens durch die Herzkranzgefäße ab, sodaß sicher nicht von einer rein isovolumetrischen Schlagfolge gesprochen werden kann.

5.7. Ruhe-Dehnungs-Kurven

Am Ende eines jeden Versuchs wurden noch am schlagenden Herzen zwei Ruhe-Dehnungs-Kurven aufgenommen. Einer hypoxischen Schädigung wurde durch Weiterbeatmung bis kurz vor der Aufnahme vorgebeugt. Das Eröffnen des rechten Ventrikels sollte eine Beeinflussung durch den Spannungszustand des Septums verhindern (LAKS et al., 1967; ULLRICH et al., 1954).
Die enddiastolischen Druck-Volumen-Beziehungen wurden anhand einer Entdehnungskurve erstellt, um Nachdehnungserscheinungen bei passiver Dehnung des Gewebes zu vermeiden (GÜLCH et al., 1970; KISSLING u. GACK, 1970; HILD u. SICK, 1955; ULLRICH et al., 1954).

5.8. Berechnung der Wandspannung

Die Berechnung der durchschnittlichen Wandspannung erfolgte anhand eines dickwandigen Kugelmodells aus den Größen Innenvolumen, Ventrikelgewicht und Ventrikeldruck nach der Formel von SANDLER u. DODGE (1963). Diese Berechnung kann nur eine grobe Nährung sein.
Legt man der Spannungsberechnung unterschiedliche geometrische Modelle zugrunde, so ergeben sich trotz unterschiedlicher Absolutwerte zwischen Kontrollen und Schwimmern bei allen Modellen dieselben prozentualen Unterschiede (HANSIS, 1975).

6. DISKUSSION

6.1. Effekte von Azidose und Alkalose auf die Herzmechanik

Daß Azidose und Alkalose negativ bzw. positiv inotrope Effekte auf die Herzmechanik haben, wurde bereits Ende des vorigen Jahrhunderts von KLUG (1879) und GASKELL (1880) beobachtet. GASKELL zeigte am Froschherzen, daß Milchsäureperfusion eine negative Inotropie mit Verlängerung der Diastolendauer bewirkt, NaOH dagegen eine positive Inotropie mit Verkürzung der Diastolendauer verursacht, und daß diese Effekte durch die jeweils andere Lösung aufgehoben werden können.
1958 fanden McELROY, GERDES und BROWN eine negative Inotropie und Chronotropie bei isolierten Meerschweinchenherzen, wenn sie den (extrazellulären) pH in der Perfusionslösung durch Veränderung des pCO_2 oder des Bikarbonats senkten. Erniedrigung bzw. Erhöhung des pCO_2 bei konstantem pH führte zu einer vorübergehenden positiven bzw. negativen Inotropie und Chronotropie, die innerhalb weniger Minuten zum Ausgangspunkt zurückkehrten. Auch wenn hier der entscheidende Faktor für die mechanischen Änderungen im extrazellulären pH gesehen wurde, so wurde doch eine CO_2-bedingte, vorübergehende, intrazelluläre Azidose für den Fall des konstanten extrazellulären pH als Ursache der transitorischen mechanischen Änderungen diskutiert, die durch langsamer nach-

strömendes Bikarbonat in die Zelle auszugleichen wäre, was in der Restitution der Mechanik ihren Ausdruck findet.

CLANCY et al. zeigten 1967 biphasische Verläufe mechanischer Parameter des Herzens nach Azidose und Alkalose durch $NaHCO_3$-Infusion beim Hund. Diese verursachte initial eine Deprssion von Druck und dp/dt, dann einen Wiederanstieg. Absetzen der Infusion bewirkte das Gegenteil. Der biphasische Verlauf existiert auch bei konstant gehaltener Frequenz. Die Ursache für den biphasischen Verlauf wird auch hier in einer CO_2-bedingten, intrazellulären pH-Veränderung gesehen, die anschließend durch Bikarbonatverschiebung korrigiert wird.

WANG und KATZ haben 1965 darauf hingewiesen, daß der extrazelluläre pH mit diesen mechanischen Veränderungen wohl nicht korreliert ist. Nicht entschieden wird die Natur der Bikarbonatverschiebung, die sowohl passiv, als auch aktiv sein kann.

Weitere Beweise für die Bedeutung des pCO_2, und nicht des extrazellulären pH oder des Bikarbonats, für die Veränderungen der Herzmechanik bei Azidose und Alkalose liefern die Arbeiten von NG, LEVY und ZIESKE (1967) und CINGOLANI, MATTIAZI, BLESA und GONZALES (1970). Die ungehinderte Diffusion des CO_2 in die Zelle führt dort bei Erhöhung des pCO_2 zur intrazellulären pH-Senkung, die Diffusion aus der Zelle bei Minderung des pCO_2 zur intrazellulären pH-Erhöhung. Die relative Unwirksamkeit einer metabolischen Azidose oder Alkalose wird damit

erklärt, daß die Permeabilität für Wasserstoff- und Bikarbonationen sehr viel geringer ist.
STEENBERGEN et al. verglichen 1977 die Effekte metabolischer und respiratorischer Azidose auf die Mechanik des isolierten Rattenherzens. Bikarbonatperfusion führte innerhalb einer Minute zu einem Druckabfall von 80 Prozent, die Perfusion mit Nicht-Bikarbonat-Puffern nur zu einem Abfall von 20 Prozent bei gleichem extrazellulärem pH. Messungen des intrazellulären pH ergaben, daß sich dieser gegenüber dem extrazellulären pH bei respiratorischer Azidose viel deutlicher ändert als bei metabolischer.
Vorläufig kann festgehalten werden, daß zur Erklärung einer Änderung der Herz- bzw. Skelettmuskelmechanik eine Veränderung des intrazellulären pH notwendig ist, und der extrazelluläre pH, zumindest in den betrachteten Grenzen, eine nur geringe Rolle spielt. (Einen Hinweis auf den Einfluss des extrazellulären pH ab pH_e 8 geben CINGOLANI et al. 1970. Ein so hoher pH wurde bei unseren Untersuchungen nicht erreicht.)
Weiterhin wurden bisher Hinweise geliefert, daß solche intrazellulären Veränderungen auf irgend eine Weise korrigiert werden können, wofür der von CLANCY et al. 1967 beobachtete biphasische Verlauf der Herzmechanik auf Azidose und Alkalose spricht.

6.2. Wasserstoff-Calcium-Antagonismus

Die ausgeprägtere Wirkung respiratorischer Azidose und Alkalose auf das Herz im Gegensatz zu metabolischen Veränderungen des pH ist wohl in der freien Diffusion des CO_2 durch Zellmembranen begründet, während im Extrazellulärraum entstehende Wasserstoffionen an der Membranpassage stark gehindert werden.
CO_2 führt sowohl innerhalb als auch außerhalb der Zelle zu einer Veränderung der Wasserstoffionen-Konzentration, die einerseits den pH ändert und andererseits in der Muskelzelle zu mechanischen Störungen Anlaß gibt. Die letzteren werden allgemein als Folge einer Interaktion von Wasserstoff- und Calciumionen angesehen. Über die Ebene bzw. den Angriffspunkt einer solchen Interaktion in der Herzmuskelzelle gibt es in der Literatur verschiedene Auffassungen:
Einmal könnten Wasserstoffionen die Bindung des Calciums an das Sarkoplasmatische Retikulum oder seine Freisetzung aus diesem modifizieren (NAKAMURU und SCHWARTZ, 1970; POOLE-WILSON, 1975). Zum Zweiten könnte H^+ die Interaktion von Ca^{++} mit dem Troponin-Tropomyosin-ATPase-Komplex auf irgend einer Ebene beeinträchtigen (KATZ und HECHT, 1969; FUCHS, REDDY und BRIGGS, 1970; WILLIAMSON et al., 1973; FABIATO und FABIATO, 1978). FUCHS fand allerdings 1974, daß zwischen pH 6,5 und 8,0 kein Effekt auf die Calciumbindung an Troponin nachweisbar ist.

Diese beiden Mechanismen wären wohl beim Herz- und Skelettmuskel gleich zu denken. Der Skelettmuskel weist jedoch unter einer respiratorischen Azidose nicht die beim Herzen beobachtete, dramatische Reduktion der Kraftentwicklung auf. Bei ihm scheint eher das Gegenteil der Fall zu sein (PANNIER et al., 1970). Dieser Unterschied ist dagegen vereinbar mit der Vorstellung einer Wasserstoff-Calcium-Interaktion auf der Ebene des Ca^{++}-Influxes durch das Sarkolemm (SAFER, MORAD und WILLIAMSON, 1973; WILLIAMSON, WOODROW und SCARPA, 1975; LANGER, 1976), insbesondere während des langsamen Calciumeinstroms im Laufe der Plateauphase des Aktionspotentials (CHESNAIS, CORABOEUF et al., 1975; KOHLHARDT et al., 1976; VOGEL und SPERELAKIS, 1977).

Die unterschiedlichen Reaktionen von Skelett- und Herzmuskel können damit erklärt werden, daß der Herzmuskel weit mehr auf Calcium-Zufuhr aus dem Extrazellulärraum durch das Sarkolemm angewiesen ist, während der Skelettmuskel das Calcium im Sarkoplasmatischen Retikulum gespeichert hat (MORAD und GOLDMAN, 1973; ENDO, 1977). FABIATO und FABIATO (1978) versuchen eine Erklärung dieser Unterschiede mittels eines ins Alkalische verschobenen pH-Optimums der Calcium-gesteuerten Calcium-Freisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum beim Herzmuskel. Bei Säuerung wäre dieses daran gehindert, vermehrt Ca^{++} zu speichern und freizugeben, was dem Skelettmuskel unter diesen Bedingungen noch möglich ist. WILLIAMSON et al. (1975) unterstreichen die kompetitive

Natur des H^+-Ca^{++}-Antagonismus durch die Imitierbarkeit der Wirkung eines erhöhten H^+-Spiegels durch Verapamil, und deren Reversibilität durch ein erhöhtes Ca^{++}-Angebot oder auch durch Katecholamine. Sie zeigen auch, daß der initiale Abfall der Mechanik durch respiratorische Azidose nicht auf einen Abfall der Konzentrationen energiereicher Phosphate zurückgeführt werden kann.

Azidose verlängert, Alkalose verkürzt das Aktionspotential (HECHT u. HUTTER, 1965).Da ein verlängertes Aktionspotential einen vermehrten Ca^{++}-Einstrom während des Plateaus ermöglichen würde, kann eine mechanische Depression damit nicht erklärt werden.

Allen Wirkungsmechanismen des Einflusses der Hypo- und Hyperkapnie auf die Herzmechanik ist ein reversibler Eingriff intrazellulär gebildeter H^+-Ionen auf die elektromechanische Kopplung gemeinsam. Der von CLANCY et al. (1967) und McELROY et al. (1958) beobachtete, biphasische Verlauf der mechanischen Parameter auf respiratorische Störungen deutet bereits auf Mechanismen hin, die in der Lage sind, dem Herzen eine gewisse Anpassung an solche Veränderungen zu erlauben.

6.3. Puffereigenschaften des Herzmuskels

Im Gegensatz zu der durch in vitro-Untersuchungen gewonnenen Annahme, daß Blut besser als der Skelettmuskel, und dieser wiederum besser als der Herzmuskel gepuffert seien (BRODY, 1930; FENN, 1928), stellten CLANCY und BROWN (1966) beim Hund in vivo Gegenteiliges fest. 1965 haben BENSON et al. bereits darauf hingewiesen, daß beim Hund der Herzmuskel gegenüber Hyperkapnie zumindest genauso gut gepuffert ist wie der Skelettmuskel.
CLANCY und BROWN belasteten nephrektomierte Hunde mit CO_2-Konzentrationen zwischen 0 und 30 Volumenprozent in Sauerstoff und fanden, daß bei gleichem extrazellulären pH und Bikarbonat-Konzentrationen der intrazelluläre pH im Herzmuskel in geringerem Maße abfiel als beim Skelettmuskel. Gleichzeitig nahm im Herzmuskel die intrazelluläre Bikarbonat-Konzentration vermehrt zu.
Gemäß der Definition der Pufferkapazität von VAN SLYKE (1922), dargestellt durch den Differentialquotienten aus Änderung der Basenkonzentration und pH-Änderung dB/dpH, hat in vivo der Herzmuskel einen größeren Pufferwert als der Skelettmuskel, und der einen größeren als die Extrazellulärflüssigkeit.
Die in vivo verbesserte Pufferkapazität des Herzmuskels wird damit erklärt, daß, zusätzlich zu inhärenten Puffersystemen in der Zelle, ein aktiver, also nur in vivo funktionierender, Mechanismus vorhanden sein muß, der in der Zelle durch CO_2-Belastung entstehende Wasserstoff-

ionen aus der Zelle befördert oder Bikarbonat zur Pufferung in die Zelle schafft. Dies würde die weitgehende Konstanthaltung des intrazellulären pH und den proportional zum pCO_2 ansteigenden Bikarbonatspiegel in der Zelle schlüssig machen. Das Verhältnis zwischen intra- und extrazellulärer Wasserstoffionenkonzentration ist im ruhenden Muskel tatsächlich viel kleiner (3:1) als das errechnete Verhältnis von 30:1, das notwendig wäre, um H^+ in Gleichgewicht zur transmembranären, elektrischen Potentialdifferenz zu bringen (WOODBURY, 1965). CLANCY und BROWN schließen daraus, daß bereits ein in Ruhe tätiger Ionentransport dieses Verhältnis aufrechterhält, der dann unter CO_2-Belastung entsprechend effizienter tätig wird.

LAI, ATTEBERY und BROWN stellten 1973 (b) durch Beatmungsversuche an Ratten mit 10 Vol.% CO_2 über mehrere Stunden ebenfalls ungewöhnliche Fähigkeiten des Herzens in vivo fest, durch starke Erhöhung des Bikarbonats und Konstanthaltung des pH in der Zelle eine den Skelettmuskel und andere Gewebe weit übertreffende Pufferkapazität zu erreichen. Das Maximum des Pufferwerts war bereits zum Zeitpunkt der ersten Messung nach einer Stunde erreicht worden. Dieselben Autoren schlossen inhärente Nicht-Bikarbonat-Puffer und die Bildung oder Zerstörung von Puffersubstanzen während der Dauer der Hyperkapnie als mögliche Ursache der Überlegenheit des Herzmuskels gegenüber dem Skelettmuskel aus. Am wahrscheinlichsten erschien auch ihnen ein aktiver Pumpmechanismus zum

Transport von Bikarbonat bzw. Wasserstoffionen, zumal auch die tatsächliche Bikarbonatverteilung zwischen intra- und extrazellulärem Raum nicht mit der zum Gleichgewichtspotential notwendigen in Einklang zu bringen ist. Pumpmechanismen mit umgekehrter Transportrichtung werden dagegen für den Skelettmuskel angenommen (LAI et al., 1973c; HEISLER und PIIPER, 1972).

Daß die geforderten H^+- bzw. HCO_3^--Pumpen sehr viel schneller arbeiten als von LAI et al. angenommen, wiesen mit ähnlicher Versuchsanordnung BETTICE, WANG und BROWN (1976) nach. Bereits zwei Minuten nach Hyperkapniebelastung fanden sie im Herzmuskel einen starken Anstieg der Bikarbonat-Konzentration, proportional zum pCO_2, die dann eine Stunde lang weitgehend konstant blieb. Der pH entfernte sich kaum vom Kontrollwert. Metabolische Azidose blieb ohne Wirkung. Beim Skelettmuskel wurde bei respiratorischer Azidose ein schneller pH-Abfall bei geringerem Anstieg des Bikarbonats beobachtet. Auch hier werden diese Phänomene auf die Annahme einer Ionenpumpe gestützt.

Weitere Argumente für die Existenz aktiver Ionenpumpen zur Pufferung der Herzmuskelzelle lieferten STROME, CLANCY und GONZALES 1979 mit Untersuchungen am isolierten Kaninchenherzen. In einem Ringer-Perfusat mit suspendierten Erythrozyten führte Hyperkapnie (20% CO_2 in 80% O_2) zu einem Anstieg der Bikarbonatkonzentration, die nach zehnminütiger Koronargefäßpassage geringer ausfiel als ohne eine solche Passage. Daraus wurde

geschlossen, daß die Herzmuskelzelle entweder Bikarbonat aus dem Perfusat aufgenommen oder Wasserstoffionen in dieses abgegeben haben mußte. Normokapnie (5% CO_2) führte nicht zu diesen Veränderungen.

1977 wiesen dieselben Autoren auf die Notwendigkeit eines durch Hyperkapnie erhöhten extrazellulären Bikarbonat-Spiegels für den HCO_3^--Influx in die Zelle hin. Wird in der Lösung, mit der die Koronarien isolierter Kaninchenherzen perfundiert werden, die Bikarbonat-Konzentration trotz hohem pCO_2 niedrig gehalten (Perfusat ohne Hämoglobin), so findet kein HCO_3^--Influx in die Zelle statt. Dies ist jedoch möglich, wenn bei hoher extrazellulärer HCO_3^--Konzentration der pCO_2 niedrig gehalten wird, wenn auch nicht so deutlich wie unter zusätzlicher Hyperkapnie. Diese Ergebnisse könnten mit der Beobachtung, die wir zufällig an zwei Kontrolltieren mit sehr niedrigem Hämatokrit (13% im einen, und 20% im anderen Fall) machten, übereinstimmen, nämlich daß gerade deren Herzen in nur geringem Ausmaß dazu fähig waren, Störungen durch die beschriebenen respiratorischen CO_2-Belastungen zu korrigieren. Die Herzmechanik zeigte in diesen Fällen eine weniger deutliche Tendenz, in der Spätphase zur Ausgangslage zurückzukehren. Eine mögliche Erklärung wäre gegeben, wenn durch den Mangel an Erythrozyten und damit an Karboanhydrase im Blut, beispielsweise bei Azidose zu wenig HCO_3^- aus CO_2 entstünde, und dadurch zu wenig Bikarbonat für den Transport in die Muskelzelle vorhanden wäre. Diesen Zufallsbefunden konnte jedoch

bisher nicht weiter nachgegangen werden, sodaß nur der Hinweis auf eine eventuelle Übereinstimmung gegeben sein soll.

Einen Einblick in intrazelluläre pH-Änderungen bei Hypo- und Hyperkapnie gewährt THOMAS (1976) beim Neuron der Schnecke. Er fand biphasische pH-Änderungen: bei Hyperkapnie einen schnellen, transitorischen Abfall des intrazellulären pH mit innerhalb ein bis zwei Minuten einsetzender Rückkehr zur Ausgangslage; bei Hypokapnie einen schnellen, ebenfalls vorübergehenden pH-Anstieg. Auch hier wird dieses Phänomen durch die Annahme einer Pumpe für H^+, HCO_3^- oder OH^- erklärt, die bei Anwesenheit von CO_2 bedeutend effektiver arbeitet als ohne CO_2. THOMAS weist auch auf die Bedeutung der intrazellulären Karboanhydrase bei diesen Vorgängen hin, da der Puffermechanismus bei Blockade dieses Enzyms durch Azetazolamin stark verlangsamt tätig ist. Durch Blockierungsversuch machte THOMAS (1976 in "Nature") einen elektroneutralen Austauschmechanismus für HCO_3^- und Cl^- als Pumpe beim Schnecken-Neuron wahrscheinlich.

Ebenfalls transitorische Änderungen des intrazellulären pH beobachteten ELLIS und THOMAS 1976 bei Purkinje-Fasern des Herzventrikels beim Schaf unter ähnlichen Bedingungen (CO_2-Belastung). Nicht transitorisch, sondern stets auf dem gleichen, neueingestellten Niveau blieben die pH-Werte, wenn nur der pCO_2, nicht jedoch auch die Bikarbonat-Konzentration in der Perfusionsflüssigkeit verändert wurde.

Zusammengenommen erhärten diese Mitteilungen die Vorstellung einer Ionenpumpe zur Konstanthaltung des intrazellulären pH gegenüber Hypo- und Hyperkapnie unter besonderer Berücksichtigung der Karboanhydrase, die intrazellulär für die hohe Geschwindigkeit der Pumpe sorgt und im Blut den notwendigen extrazellulären Bikarbonatspiegel (von den Erythrozyten aus) bereitstellt. Daher ist die Anwesenheit roter Blutzellen im Koronargefäß-Perfusat für die Pufferung in vivo erforderlich.

6.4. Puffereigenschaften des hypertrophierten Herzmuskels

Ausgehend von den unterschiedlichen Puffereigenschaften von Herz- und Skelettmuskel (CLANCY und BROWN, 1966) und der Vermutung eines Zusammenhangs zwischen Muskelaktivität und Pufferkapazität, wiesen SABOROWSKI, SCHOLAND, LANG und ALBERS (1973) auf eine noch höhere Pufferkapazität des hypertrophierten Herzmuskels gegenüber dem nicht hypertrophierten nach. Bei gleichen pH-, pCO_2- und HCO_3^--Werten im Extrazellulärraum wiesen die Herzen aortenstenosierter Ratten niederere intrazelluläre pH-Werte und höhere intrazelluläre Bikarbonatspiegel auf. Daraus resultiert ein höherer Pufferwert (VAN SLYKE) bei den hypertrophierten Herzen. Die Autoren schlossen sich der von CLANCY und BROWN angeschnittenen Hypothese eines aktiven Ionentransports an, da die Zunahme intrazellulärer Nicht-Bikarbonat-Puffer in Gestalt von Proteinen, die bei Hypertrophie annähernd parallel dem Anstieg des Herzgewicht-Körpergewicht-Quotienten in ihrer Konzentration zunehmen

(ZIMMER, STEINKOPFF und GERLACH, 1972), für die Erklärung des extrem erhöhten Pufferwerts nicht ausreichte. ALBERS bestätigte 1977 die Feststellung erhöhter Pufferkapazitäten bei hypertrophierten Rattenherzen, die durch Aortenstenose oder GOLDBLATT-Mechanismen entstanden waren. Die erhöhte Pufferkapazität bei Hypertrophie wird im Zusammenhang mit der dauernden Mehrbelastung des Herzens gesehen, ähnlich, wie auch der Herzmuskel mehr belastet ist als der Skelettmuskel.

GONZALES, WEMKEN und HEISLER (1979) stellten ebenfalls bei durch Aortenstenose hypertrophierten Rattenherzen eine bessere Anpassungsfähigkeit an Hyperkapnie fest. Ausgehend von gleichen Verhältnissen bei 0% CO_2 im Atemgas sank der intrazelluläre pH der hypertrophierten Herzen bei Hyperkapniebelastung weniger ab als bei nicht-hypertrophierten. Zusammen mit einer erhöhten intrazellulären Bikarbonat-Konzentration ergab sich für die stenosierten Tiere ein stark erhöhter Pufferwert. Die extrazellulär gemessenen Werte waren für beide Gruppen identisch. In vitro-Bestimmungen der Nicht-Bikarbonat-Pufferwerte ergaben keine Unterschiede zwischen hypertrophierten und nicht-hypertrophierten Herzen, sodaß auch hier die Annahme einer aktiven Pumpe für H^+ oder HCO_3^- am nächsten lag. Bei beiden Gruppen wurde ein Netto-Flux von Wasser in die Zelle während Hyperkapnie als Ausdruck einer erhöhten Osmolarität, und diese als Folge in der Zelle entstandenen oder in sie hinein transportierten Bikarbonats oder anderer Ionen gesehen.

Die Vermutung von SABOROWSKI und ALBERS, daß die verbesserte Pufferkapazität in Zusammenhang mit der Leistung eines Muskels zu sehen sei, würde sich mit den von uns gemachten Beobachtungen bei den Herzen schwimmtrainierter Ratten decken, auch wenn lediglich die Beobachtung der Mechanik und der extrazellulären Veränderungen durch Hypo- und Hyperkapnie möglich war.
Es ist bekannt, daß die Herzen trainierter Ratten resistenter gegenüber einer Ischämie sind als die untrainierter (BERENSON, SCHEUER, 1978). Da Ischämie mit dem Anfall saurer Metaboliten einhergeht, würde auch dies, bei aller Zurückhaltung gegenüber der Kenntnis ursächlicher Mechanismen, der oben genannten Vorstellung nicht widersprechen.

6.5. Versuch einer Interpretation der Versuchsergebnisse

In Ermangelung der Kenntnis intrazellulärer Verhältnisse kann hier nur versucht werden, die beobachteten Veränderungen der mechanischen Äußerungen des Herzens in der beschriebenen Präparation auf Hypo- und Hyperkapnie mit Hilfe der erwähnten Hinweise in der Literatur zu interpretieren.
Aus dieser gehen die Bedeutung der respiratorischen Erzeugung von Azidose und Alkalose gegenüber der metabolischen auf Grund der Membranpermeabilität des CO_2, der intrazelluläre H^+-Ca^{++}-Antagonismus, die unterschiedlichen Puffereigenschaften von Herz und Skelett, sowie von Hypertrophie des Herzens und ihrem Fehlen, das Nichtvor-

handensein unterschiedlicher Konzentrationen intrazellulärer, fixer Puffersysteme trotz unterschiedlicher Pufferkapazität und letztendlich die Hypothesen aktiver Pumpmechanismen für geladene Teilchen, die die Funktion der elektromechanischen Kopplung erhalten müssen, hervor. Zunächst lassen sich die initialen mechanischen Veränderungen nach Hypo- und Hyperkapnie mit der Vorstellung des Wasserstoff-Calcium-Antagonismus und der CO_2-Permeabilität zwanglos in Einklang bringen. Hyperkapnie führt zur Erhöhung des pCO_2 in- und außerhalb der Herzmuskelzelle und über die Vermittlung der Karboanhydrase zur Erhöhung der Wasserstoffionen-Konzentration in beiden Kompartimenten. Im Blut wird diese Reaktion im Erythrozyten durchgeführt. Korrelat der Hyperkapnie sind die Depression der Mechanik durch den intrazellulären Antagonismus mit Calcium einerseits, und der absinkende pH im Blut andererseits. Die Hypokapnie wäre gekennzeichnet durch ein Abströmen des CO_2 aus der Zelle mit damit verbundener Abnahme der H^+-Ionenkonzentration und verbesserter Mechanik. Der in dieser Phase sich gegensätzlich bewegende EDP dürfte auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung der Kreislaufsituation zurückzuführen sein.
CO_2 und pH sind über die von der Karboanhydrase katalysierten Reaktion mit der Gleichung

$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

verknüpft.

Zum Schutze der Funktion der Herzmechanik, so wird ange-

nommen, setzen nach der initialen Phase Mechanismen ein, die geeignet sind, den intrazellulären pH möglichst konstant zu halten. Die oft geforderte Pumpe, die HCO_3^-, OH^- oder H^+ aktiv transportiert, wäre dazu in der Lage. Da die Art der transportierten Ionen nicht festgestellt werden konnte (Ausnahme: der HCO_3-Cl-Austausch beim Schnekken-Neuron, THOMAS, 1976), nehmen wir stellvertretend im Folgenden einen Bikarbonat-Transport an. Das Vorhandensein inhärenter, fixer Puffersysteme und die Bildung oder Zerstörung von Puffersubstanzen unter CO_2-Belastung waren von LAI et al. (1973) ausgeschlossen worden.
Um einer Hyperkapnie mit intrazellulärer pH-Erniedrigung zu begegnen, müßte die Pumpe Bikarbonat aktiv in die Zelle schaffen, um die obige Gleichung nach links zu verschieben und die H^+-Ionenkonzentration zu senken. (Initial war durch die CO_2-Erhöhung diese Gleichung nach rechts ausgelenkt worden.) Das transportierte Bikarbonat stammt aus dem Extrazellularraum, wo es in genügenden Mengen durch die Karboanhydrase in den Erythrozyten bereitgestellt wird. Der Effekt der Pumpe wird an der sich wieder erholenden Mechanik nach der Beseitigung der störenden H^+-Ionen und dem Wiederanstieg des intrazellulären pH sichtbar. Ersteres konnte bei unseren Versuchen beobachtet werden. Mitteilungen über gleichartige, biphasische Verläufe der mechanischen Äußerungen des Herzens finden sich bei McELROY et al. (1958) und CLANCY (1967). Das initiale Absinken und Wiederansteigen des intrazel-

lulären pH nach Hyperkapnie berichtete THOMAS 1976. Die anhaltende CO_2-Beatmung würde die Pumpe zu einer Neueinstellung eines Gleichgewichts bei einer höheren Pumpleistung zur Konstanthaltung des pH_i zwingen. Das Ergebnis ist ein intrazellulär nur gering abgesunkener pH und eine erhöhte Bikarbonat-Konzentration in der Zelle (BETTICE et al., 1976; LAI et al., 1973).

Auch der in unseren Versuchen beobachtete Zeitgang ist mit den Hinweisen aus der Literatur vereinbar. Das Maximum der Störung, beispielsweise also das Minimum des Ventrikeldrucks, wurde circa eineinhalb bis zwei Minuten nach Beginn der CO_2-Belastung erreicht. Anschließend begann die Restitution, die weitere vier bis sechs Minuten in Anspruch nahm. STEENBERGEN et al. (1977) sahen den Effekt der respiratorischen Azidose bereits nach zwanzig Sekunden am isolierten Herzpräparat. BETTICE et al. (1976) fanden bei ihrer ersten Messung zwei Minuten nach Hyperkapnie bereits das Maximum des intrazellulären HCO_3^--Spiegels. THOMAS (1976) berichtete, daß beim Schnecken-Neuron der Wiederanstieg des durch CO_2 erniedrigten pH_i innerhalb von ein bis zwei Minuten einsetzte.

Berücksichtigt man die bei unseren Versuchen notwendige Zeit zur CO_2-Äquilibrierung zuerst in der Lunge und dann im Kreislauf, so stimmen die Beobachtungen über den zeitlichen Ablauf weitgehend überein.

Die vergleichsweise geringe Pufferkapazität des Blutes zeigt sich in der starken Abnahme des Blut-PH bei Erhöhung des CO_2-Partialdrucks. (Die Aussage bezieht sich auf das hier verwendete Modell mit ausgeschalteten Nieren).

Hypokapnie führt intra- und extrazellulär initial zur Verschiebung der obigen Gleichung nach links und damit zum Verschwinden von Wasserstoffionen. Die Mechanik des Herzens wird durch Überwiegen der Calcium-Ionen verbessert. Der folgende Abfall, im Zeitgang den Verhältnissen nach Hyperkapnie entsprechend, läßt wiederum auf Mechanismen zur Konstanthaltung des intrazellulären pH schließen.

Die Annahme einer Richtungsumkehr der Bikarbonat- (H^+)-Pumpe, also des Auswärtstransports von Bikarbonat (oder Einwärtstransports von H^+), würde durch Verschiebung der obigen Gleichung nach rechts die Abnahme der mechanischen Aktivität durch Wiederentstehen von Wasserstoffionen in der Zelle erklären können. Der Richtungswechsel einer biologischen Pumpe ist jedoch schwerlicher denkbar als die Möglichkeit vermehrter und reduzierter Pumparbeit, ausgehend von einem mittleren Niveau, auch wenn STROME et al. (1977) die prinzipielle Möglichkeit eines Bikarbonat-Fluxes in beide Richtungen annahmen.

Leichter vorstellbar ist die Annahme einer Bikarbonat- (H^+, OH^-) Pumpe, die unter Gleichgewichtsbedingungen (so Normokapnie) eine bestimmte Transportrate hat, die bei Hyperkapnie auf einem höheren, bei Hypokapnie auf einem niedereren Leistungsniveau ein neues Gleichgewicht einstellt, mit dem angenommenen Ziel, den intrazellulären pH, und damit die mechanische Leistungsfähigkeit, möglichst konstant zu halten.

Für diese Annahme spricht die Verteilung von Wasserstoff-

und Bikarbonationen in- und außerhalb der Zelle, die nicht mit der errechneten, die zur Erhaltung des Gleichgewichtspotentials notwendig wäre, übereinstimmt (WOODBURY, 1965).

Über die Möglichkeiten trainierter Herzen zur besseren Pufferung können hier nur Vermutungen angestellt werden. Denkbar wären:

(1) gleichartige intrazelluläre pH-Änderungen bei Schwimmer- und Kontrollen-Herzen mit geringeren Auswirkungen auf die Mechanik bei den Schwimmern; also Veränderungen im H^+-Ca^{++}-Antagonismus und der elektromechanischen Kopplung.

(2) geringere intrazelluläre pH-Änderungen bei den Schwimmern aufgrund von

a) vermehrten intrazellulären Puffersubstanzen oder

b) verbessertem aktivem Pumpmechanismus.

(3) unterschiedliche Pufferung im Blut.

SABOROWSKI et al. (1973) und GONZALES et al. (1979) haben bei hypertrophierten Rattenherzen nach Aortenstenose gezeigt, daß die pH-Änderungen intrazellulär gegenüber dem extrazellulären pH oder dem pCO_2 geringer sind als bei nicht-hypertrophierten Herzen. Bei allem Vorbehalt gegenüber der Vergleichbarkeit von Aortenstenose und Training als Erzeuger einer Hypertrophie scheint doch die Möglichkeit (1) unwahrscheinlich zu sein.

GONZALES et al. (1979) fanden auch keine unterschiedlichen Konzentrationen intrazellulärer Nicht-Bikarbonat-Puffer

bei hypertrophierten und nicht-hypertrophierten Herzen. Daher wird die Möglichkeit (2a) ebenfalls unwahrscheinlich. Da die Herzen der Schwimmer auch keine absolute Hypertrophie aufweisen, kann die Zunahme intrazellulärer Proteine nicht bemerkenswert sein. Gegen die Möglichkeit (3) spricht, daß der extrazelluläre pH gegenüber CO_2-Belastung bei Schwimmern und Kontrollen kein unterschiedliches Verhalten zeigt. Weder SABOROWSKI noch GONZALES fanden bei gleicher CO_2-Belastung Unterschiede im extrazellulären pH bei hypertrophierten und nicht-hypertrophierten Herzen.

Allein übrig bleibt die Möglichkeit (2b), nämlich die Annahme einer aktiven Ionenpumpe, die im Falle der trainierten Herzen besser und/oder schneller arbeiten würde als bei den untrainierten. So käme es schon initial nicht mehr zu einer deutlichen mechanischen Reaktion der trainierten Herzen, da die Pumpvorgänge besser mit den respiratorischen Störungen mithalten könnten. Die nur geringgradig gestörte Mechanik bedarf auch nur noch einer geringen Korrektur, was in der kleineren Amplitude der Veränderungen mechanischer Parameter bei den Schwimmern zum Ausdruck kommt.

Nach SABOROWSKI, nicht jedoch nach GONZALES, scheint der intrazelluläre pH bei hypertrophierten Herzen bereits bei Normokapnie höher zu liegen als bei Kontrollherzen. Der Abstand zwischen beiden Kollektiven wird zu höheren pCO_2-Werten hin größer. Dies könnte ein Hinweis sein auf eine bei hypertrophierten Herzen dauernd erhöhte Pumpaktivität,

die dann bei respiratorischen Störungen eventuell mehr Reserven bei der Steigerung bzw. Bremsung dieser Aktivität zur Korrektur hätte. Die verbesserte Pufferkapazität trainierter Herzen, in unseren Versuchen nur durch ihre mechanischen Äußerungen erfasst, spricht eher für die Annahme einer Beziehung der Puffereigenschaften des Herzens zur mechanischen Leistung als zum Grad der Hypertrophie, da diese beim trainierten Herzen zumindest in den absoluten Herz- und Ventrikelgewichten nicht oder nur wenig zum Ausdruck kommt (s. 4.1., GOLTZ et al., 1972; HEPP et al., 1974; KÄMMEREIT et al., 1975; JACOB et al., 1977; KISSLING et al., 1977; PUHM, 1980; BERENSON et al., 1977 u. 1978; OSCAI et al., 1971; PENPARGKUL et al., 1970 u. 1977; SCHEUER, 1972).

Interessant für die Frage nach der höheren Pufferkapazität trainierter Herzen ist die Beobachtung von PENPARGKUL et al. (1977). Sie fanden bei schwimmtrainierten Rattenherzen höhere Calcium-Transportkapazitäten des Sarkoplasmatischen Retikulums als bei Kontrollherzen und versuchten, damit die größere Kontraktilitätsreserve dieser Herzen zu untermauern. Ist diese Beobachtung richtig, so könnten die verbesserten Puffereigenschaften trainierter Herzen gegenüber Hyperkapnie darauf zurückgeführt werden, daß durch Ca^{++} aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum die angenommene Behinderung des langsamen Ca^{++}-Einstroms während des Aktionspotential-Plateaus durch H^{+}-Ionen teilweise ausgeglichen würde, sodaß auch ohne Pumpen die primäre Störung der Mechanik nicht so deutlich in Erscheinung tritt. Diese Annahme erklärt aber weder den biphasischen Verlauf der mechanischen Äußerungen des

Herzens auf CO_2-Belastung noch die geringeren Schwankungen des intrazellulären pH bei hypertrophierten Herzen, sodaß die vermuteten Pumpsysteme ihre Berechtigung behalten. Auch zur Erklärung des geringeren Anstiegs mechanischer Parameter bei Schwimmern während Hypokapnie ist diese Vorstellung von der Calciumspeicherung nicht hinreichend. Keineswegs soll aber behauptet werden, daß eine verbesserte Ionenpumpaktivität bei den trainierten Herzen die einzige oder die richtige Interpretationsmöglichkeit für die beobachteten mechanischen Phänomene sei.

Die bisher angeführten Vorstellungen zur Interpretation bezogen sich auf den Vergleich der Schwimmer und Kontrollen unter Betablockade. Eigene Versuche haben jedoch gezeigt, daß Noradrenalin in der Lage ist, die Unterschiede in der mechanischen Reaktion zwischen Schwimmern und Kontrollen auf Hypo- und Hyperkapnie zu vermindern. Gleichzeitig scheint die über die Mechanik beobachtbare, vermutete Pufferkapazität unter Noradrenalin besser zu sein als zumindest bei den Kontrollen unter Betablockade.
Es müssen also Möglichkeiten gesucht werden, die diese Katecholamineffekte erklären können.
RIEGLE und CLANCY (1975) stellten bei Untersuchungen an isolierten Rattenherzen fest, daß Noradrenalin die Pufferkapazität, im Falle von respiratorischer und metabolischer Azidose, der Myokardzellen gegenüber unbehandelten Herzen erhöht, Betablockade sie hingegen vermindert. Der Anstieg der intrazellulären Wasserstoffionenkonzentration war

unter Noradrenalin geringer als unter Betablockade oder ohne pharmakologische Vorbehandlung. Unter Normokapnie waren keine Unterschiede im intrazellulären pH festzustellen. Als Ursache für die verbesserte Pufferkapazität wird ein gekoppelter H^+-K^+-Austausch vermutet, der von Katecholaminen im Sinne einer Konstanthaltung des intrazellulären pH bei Hyperkapnie oder metabolischer Azidose beeinflußt wird. Zuvor war bereits beobachtet worden, daß Katecholamine den intrazellulären Kaliumspiegel im Myokard erhöhen, was durch Betablocker hemmbar ist (CINGOLANI et al., 1968; MITHOEFER et al., 1968). Ebenfalls wird Hyperkapnie von einer myokardialen K^+-Aufnahme begleitet (GONZALES, HOJO und BROWN, 1968; MITHOEFER et al., 1968; SPIKER und SMITH, 1972), die ebenfalls durch Betablockade verhindert werden kann (SPIKER und SMITH, 1972). Eine mögliche Verquickung von K^+-Verschiebung und Säure-Basen-Veränderungen wird dadurch nahegelegt. Zusätzlich wird von RIEGLE und CLANCY (1975) eine intrazelluläre H^+-Verschiebung mit eventuellem Austausch von mitochondrialem Calcium und Wasserstoffionen aus dem Zytoplasma für möglich gehalten.

Aus dem Skelettmuskel geht während Hyperkapnie Kalium verloren, der Herzmuskel nimmt Kalium auf, während nach Absetzen der Hyperkapnie (entsprechend der Hypokapnie in unserer Versuchsanordnung) das Umgekehrte geschieht (LADE und BROWN, 1963; BROWN und MOWLEM, 1960). Dies wäre eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die in vivo größere Pufferkapazität des Herzmuskels gegenüber dem Skelett-

muskel, sofern eine Kopplung einer H^+- und K^+-Verschiebung angenommen wird.

CLANCY, GONZALES und FENTON (1976), die an nephrektomierten Ratten in vivo ebenfalls eine verminderte Pufferkapazität des Herzens unter Betablockade fanden, allerdings erst signifikant ab 20 Prozent CO_2 in der Atemluft, schlossen unter der Annahme, daß Noradrenalin die intrazelluläre Pufferzusammensetzung nicht verändert, auf eine Beeinflussung transmembranärer Fluxe von H^+, HCO_3^- bzw. OH^- durch Katecholamine.

POOLE-WILSON und LANGER (1975) hatten am isolierten Ratten- und Kaninchenmyokard noch einmal die spannungsreduzierende Wirkung der respiratorischen Azidose beobachtet. Nur bei der respiratorischen, nicht aber bei der metabolischen Azidose stellten sie auch einen Netto-Kaliumaufnahme durch das Myokard bis 15 Minuten nach der CO_2-Belastung fest, die bei ihren Versuchen jedoch weder von Katecholaminzufuhr noch von der Gabe von Betablockern abhängig war. Rückkehr zu normalen CO_2-Konzentrationen führte initial zu einem Kaliumverlust.

Unter anderem und mit Einschränkungen wird auch in dieser Arbeit die Möglichkeit einer H^+ und K^+ austauschenden Pumpe diskutiert.

Trotz zum Teil widersprüchlicher Mitteilungen muß die Möglichkeit der Erhöhung der in vivo-Pufferkapazität des Myokards durch Katecholamine in die Diskussion miteinbezogen werden. Diese erfolgt mittels der Beeinflussung der erwähnten Pumpmechanismen, eventuell in Verbin-

dung mit der Verschiebung von Kaliumionen in Richtung der Bikarbonat- oder entgegen der der Wasserstoffionentransporte.

Es kann aufgrund unserer Versuche nur angeführt werden, daß Noradrenalin in hohen Dosen, kurz vor Versuchsbeginn gegeben, die mechanischen Veränderungen auf Hypo- und Hyperkapnie so vermindert, als ob eine verbesserte Pufferung einerweits und eine Angleichung der Schwimmer- und Kontrollenherzen andererseits gegeben wären.

Hinweise aus der Literatur geben vielleicht einer Spekulation Raum, die die "Vorteile" des Trainings oder auch der Hypertrophie und der Katecholamingabe hinsichtlich der Resistenz gegenüber CO_2-Belastungen auf gemeinsame Mechanismen zurückführt; so Vermutungen über eine Beteiligung der Katecholamine an der Hypertrophieentstehung (LAKS et al., 1973 und 1976; ÖSTMAN et al., 1972) und Hinweise auf erhöhte Katecholaminfreisetzung aus myokardialen, adrenergen Nervenendigungen im Frühstadium der Hypertrophieentstehung (CALDERA et al., 1971; LAKS und MORADY, 1976).

Eine weitere Möglichkeit zur Erklärung der Noradrenalineffekte bietet die Vorstellung, daß bei Azidose H^+-Ionen den langsamen Calciumkanal und -einstrom während des Aktionspotentials behindern. Katecholamine, die den Calciumeinstrom verbessern, könnten die Behinderung durch H^+-Ionen wettmachen (WILLIAMSON et al., 1975). Unter diesen Umständen wäre es möglich, daß die durchgeführten Säure-Basen-Störungen zu gering waren, um die Calcium-

gesteuerte elektromechanische Kopplung merklich zu beeinflussen.

Verlängerte und verkürzte Aktionspotentiale bei Azidose bzw. Alkalose (HECHT und HUTTER, 1965) widersprechen zwar, wie eingangs erwähnt, den mechanischen Veränderungen in der Frühphase, könnten jedoch für die Gegenbewegungen in der Spätphase verantwortlich zeichnen. Der verstärkte Calciumeinstrom bei Azidose könnte den Wiederanstieg, der verminderte Einstrom bei Alkalose den Abfall der mechanischen Parameter bedingen. Der Unterschied zwischen Schwimmern und Kontrollen (unter Betablockade) wäre so nicht berührt, da dieser ja auf unterschiedliche Pumpaktivität zurückgeführt wird, die sehr früh schon die initialen mechanischen Veränderungen beeinflußt und in der Spätphase womöglich keine Rolle mehr spielt.

Es wurde gezeigt, daß die Frequenz eine andere Verhaltensweise als die übrigen Parameter in zweierlei Hinsicht aufweist. Erstens besteht auch unter Noradrenalin ein Unterschied zwischen Schwimmern und Kontrollen während der Frühphase, und zweitens verzichtet die Frequenz auf eine Korrektur der initialen Veränderungen in der Spätphase. An dieser Stelle kann nur vermutet werden, daß die für die Regulation der Mechanik verantwortlich gemachten Mechanismen (Ionenpumpen) zur Erklärung des Frequenzverhaltens nicht ausreichen; ebensowenig wie die Vermutungen über den Einfluß der Katecholamine.

Da die Frequenz ihr neues Gleichgewicht bereits nach der Frühphase erreicht hat, kann ein Zusammenhang mit Para-

metern vermutet werden, die sich ebenfalls nach der Frühphase nicht mehr ändern, zum Beispiel mit dem extrazellulären pH oder dem pCO_2. Es ist ja denkbar, daß das kontraktile Herzgewebe und das Reizleitungssystem unterschiedlichen pH-Regulationsmechanismen unterliegen. Erschwerend für die Beurteilung der Frequenz kommt hinzu, daß die Versorgung der den Sinusknoten tragenden Herzregion bei der Ratte nicht über Koronararterien erfolgt sondern über Äste aus der Arteria mammaria interna oder der Arteria subclavia, die durch die Abklemmung der Aorta nicht mehr versorgt werden (HALPERN, 1955 u. 1957). Während unserer Versuche konnten wir regelmäßig eine Ischämie eben dieses Versorgungsgebietes beobachten. Im Laufe eines neunzigminütigen Versuchs nahm die Frequenz stetig ab, ließ jedoch einen sprunghaften Übergang zu niedereren Werten vermissen. Die CO_2-bedingten Frequenzänderungen konnten dennoch festgestellt werden.
Das in der Spätphase vermutete, verbreiterte pH-Optimum bei den Schwimmern unter Betablockade gegenüber den Kontrollen kann als Ausdruck einer verbesserten Anpassungsfähigkeit der trainierten Herzen an Hypo- und Hyperkapnie gewertet werden. Dasselbe gilt für die verlängerte Resistenz der Schwimmerherzen gegenüber der unbeabsichtigten Hyperventilation mit Luft während der Vorversuche.

6.6. Diskussion der Nebenbefunde

Für den Blutfluß durch die Koronargefäße, der indirekt über den Pulmonalisflow gemessen wurde, ergab sich eine Abhängigkeit vom Perfusionsdruck und damit auch vom Ventrikeldruck. Diese Abhängigkeit konnte nur durch die Verwendung relativer Änderungen des Flußvolumens pro Zeiteinheit festgestellt werden, da große individuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchstieren bestanden. Dieser Umstand und die fehlende Korrelation des Flows zum Hämatokrit, die zur Beurteilung notwendig ist, machten diese Ergebnisse zum Nebenbefund, der einer weiteren Überprüfung bedarf.

Wie bereits erwähnt wurde, zwang ein starker, positiv inotroper und chronotroper Dehnungseffekt nach Blutsubstitution zur Verwendung von Betablockern zur Beurteilung der Hypo- und Hyperkapnieeffekte. Gerade die Unterdrückbarkeit dieses Effekts durch Betablocker oder durch hohe Noradrenalindosen legte eine betaadrenerge Stimulation aufgrund von Katecholaminen aus intrakardial (eventuell intrapulmonal, intravasal) gelegenen Nervenendigungen nahe. Ganz ähnliche Effekte beobachteten GÜLCH et al. (1971) durch Dehnungsversuche am Papillarmuskel der Katze. Der durch die Dehnung hervorgerufene, überschiessende Kraftamplitudenzuwachs wurde adrenerger Stimulation zugeschrieben, zumal er unter Betablockade und Reserpinvorbehandlung kaum ausgeprägt war. Am isolierten Ganz-

herzpräparat des Hundes fanden MONROE et al. (1968) nach abrupter Steigerung des systolischen Drucks einen Anstieg der Druckentwicklung des Ventrikels bei gleichbleibendem enddiastolischem Druck. Betablocker schwächten auch hier den Effekt ab. Die Autoren nahmen ebenfalls die Freigabe von Katecholaminen aus dem plötzlich vermehrt belasteten Herzen an.

Während die Ruhe-Dehnungs-Kurven der drei Kontrollgruppen (K-pin, K, K-na) annähernd identisch verlaufen, so bestehen innerhalb der Schwimmer Unterschiede. Der flachere Verlauf der Schwimmer-RDK unter Pindolol ist nicht signifikant. Er ist vielleicht auf das erhöhte Durchschnittsgewicht und ein erhöhtes Fassungsvermögen der linken Ventrikel der Schwimmer unter Pindolol zurückzuführen, die einfach darauf beruhen, daß die am Schluß der Versuchsreihe gemessenen Tiere etwas älter waren als die der anderen Gruppen.
Es bestehen im übrigen keine signifikanten Unterschiede bei den Ruhe-Dehnungs-Kurven von fünf Versuchsgruppen mit Ausnahme der der Schwimmer unter Noradrenalin. Eine mögliche Erklärung ist vielleicht in der Annahme einer höheren Empfindlichkeit der trainierten Herzen auf sehr hohe Noradrenalindosen und der Entwicklung einer Kontraktur zum Zeitpunkt der Aufnahme der Ruhe-Dehnungskurven gegeben.

Der Besprechung bedarf noch ein besonders auffälliger Befund, der in Abbildung 17 (Seite 48) in Kapitel 4.3.8. dargestellt wurde. Die diastolische Druckabfallsgeschwindigkeit, Ausdruck der Erschlaffung des linken Ventrikels, nahm in der Frühphase bei Hypokapnie bei Kontrollen unter Noradrenalin nicht zu, wie es bei allen anderen Parametern und allen anderen Versuchsgruppen zu sehen war. Eine eindeutige Erklärung für diesen Ausnahmebefund konnte nicht gefunden werden. Wir wagen dennoch die Spekulation, daß vielleicht der Vorgang der Calcium-Rückbindung an intrazelluläre Strukturen ein Transportmaximum besitzt, der bei den Kontrollen unter Noradrenalin aus irgend einem Grund überschritten wurde. Somit konnte die Erschlaffungsgeschwindigkeit bei Hypokapnie nicht mehr gesteigert werden. Das "normale" Verhalten der Schwimmer unter diesen Bedingungen müssen wir konsequenterweise dann mit einer ausgeprägteren Transportkapazität zur Calcium-Rückbindung erklären.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Am modifizierten Herz-Lungen-Präparat der Ratte in situ wurden die Effekte von Hypo- und Hyperkapnie mittels Beatmung mit unterschiedlichen, zwischen 0 und 10 Vol.% abgestuften CO_2-Anteilen im Atemgas auf die Mechanik der Herzen von schwimmtrainierten und untrainierten Tieren beobachtet. Aus methodischen Gründen konnten nur Versuchsgruppen unter Betablockade bzw. unter hohen Dosen von Katecholamin zu den Hauptversuchen herangezogen werden. Die Kollektive unter Betablockade wurden als die vergleichsweise "physiologischeren" Untersuchungsobjekte angesehen. Hypo- und Hyperkapnie wurden ausgehend von einem status quo, der durch den jeweils vorherrschenden CO_2-Partialdruck vor einer Veränderung gekennzeichnet war, durch Erhöhung bzw. Erniedrigung des CO_2-Anteils im Atemgas erzeugt und definiert.

Hyperkapnie führte zu einem Absinken der Parameter pmax, dp/dt systol. und diastol., Vmin, Spannung nebst erster Ableitung und Frequenz bis zu einem Minimum nach circa eineinhalb bis zwei Minuten, während der EDP anstieg (Frühphase). Im Verlauf der folgenden vier bis sechs Minuten trat eine Erholung mit ungefährer Wiederherstellung der Verhältnisse vor der CO_2-Belastung ein (Spätphase); nur die Frequenz behielt das in der Frühphase erreichte Niveau bei (keine Korrektur).
Hypokapnie hatte einen spiegelbildlichen Effekt zur Folge.

Der Zeitgang der mechanischen Veränderungen war nach beiden Arten respiratorischer Veränderung gleich. Qualitativ führten alle untersuchten Versuchsgruppen diese beschriebenen Reaktionen gleichartig durch. Es bestanden jedoch quantitative Unterschiede.

Unter Betablockade unterschieden sich die trainierten Herzen von den untrainierten durch quantitativ geringere Reaktionen der Mechanik auf die CO_2-Be- und Entlastungen. Dies war zum Zeitpunkt der Frühphase, also der Minima bzw. Maxima der mechanischen Reaktionen, deutlich zu erkennen. Die schwächere Reaktion der Schwimmer zog eine nur geringe, korrigierende Bewegung zur Spätphase hin nach sich. Es wurde daraus geschlossen, daß diejenigen Vorgänge, die für die geringere Reaktion der Schwimmer verantwortlich sein mußte, bereits in der Frühphase wirksam waren. Da die Beziehungen zwischen arteriellem pH und pCO_2 für alle Versuchsgruppen keine unterschiedlichen extrazellulären Puffervorgänge erkennen ließen, wurden für die trainierten Herzen verbesserte Puffereigenschaften mit Lokalisation der Mechanismen in der Zelle angenommen.

Unter Noradrenalin konnten keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionen der trainierten und untrainierten Herzen mehr festgestellt werden. Diese waren auch so gering, daß angenommen wurde, daß Noradrenalin auf irgend eine Weise die Resistenz der Herzmechanik gegenüber

Hypo- und Hyperkapnie erhöht. Die Wirkung der Katecholamine erstreckte sich auf alle mechanischen Parameter mit Ausnahme der Frequenz, deren Reaktionsamplitude bei den trainierten Herzen kleiner war als bei den Kontrollherzen.

In Ermangelung eigener Erkenntnisse über die intrazellulären Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichts wurde eine Interpretation der Versuchsergebnisse mit Hilfe von Hinweisen aus der Literatur versucht. Die Ergebnisse können mit folgenden, begründeten Annahmen und Hypothesen vereinbart werden:

(1) CO_2 diffundiert schnell durch Zellmembranen und sorgt via Vermittlung der Karboanhydrase für steigende bzw. fallende H^+-Konzentrationen in- und außerhalb der Zelle.

(2) Da H^+ mit dem Calcium in der Herzmuskelzelle in irgend einer Weise interagiert und somit sekundär die elektromechanische Kopplung beeinträchtigt, wird für das Herz (und andere Gewebe) ein Schutzmechanismus angenommen, der durch die Beobachtung biphasischer mechanischer Reaktionen auf solche Störungen begründet ist.

(3) Die Existenz einer Pumpe, die aktiv Ionen im Sinne einer Konstanthaltung des intrazellulären pH-Werts aus und/oder in die Zelle verschiebt, ist mit den gemachten Beobachtungen vereinbar. Die Pumpe müßte

sehr schnell wirksam werden (bereits vor oder während der Frühphase), was durch die Angaben anderer Autoren belegt werden kann.

(4) Die Wirkung des Noradrenalins könnte durch die Effektivitätssteigerung solcher Pumpen, aber auch durch andere Mechanismen bedingt sein.

(5) Eine solche Pumpe müßte bei den trainierten Herzen eine größere Effektivität besitzen als bei den untrainierten Herzen. Ähnlich lautende Hinweise für die Herzhypertrophie anderer Genese liegen vor.

(6) Die besseren Puffereigenschaften, verbunden mit einer kaum ausgeprägten Hypertrophie des Herzens durch Schwimmtraining, deuten auf einen Zusammenhang zwischen Pufferkapazität und Leistung des Myokards.

(7) Für das Verhalten der Frequenz müssen andere Erklärungsmöglichkeiten gesucht werden. Die angeführten Pumpmechanismen reichen dazu nicht aus. Die fehlende Korrektur nach initialer Auslenkung läßt an extrazelluläre Milieuänderungen denken.

(8) Im Rahmen der Versuche wurden Hinweise auf eine dehnungsinduzierte, adrenerge Stimulation des Herzens mit kurzzeitiger Wirkung gefunden, die zu der Verwendung der Betablocker gezwungen hatte.

8. LITERATURVERZEICHNIS

ALBERS, C.: The intracellular pH and the buffer capacity of the heart.
Basic Res. Cardiol. 72; 274-278 (1977)

BENSON, E.S., E.F. FREIER and R. VIJUMS: Carbon dioxide dissociation curve and buffer capacity of dog heart muscle.
Am. J. Physiol. 209; 941-944 (1965)

BERENSON, M.M. and J. SCHEUER: Effects of physical training on end-diastolic volume and myocardial performance of isolated rat hearts.
Circulation Res. 40; 510-516 (1977)

BERENSON, M.M. and J. SCHEUER: Effect of ischemia on the performance of hearts from physically trained rats.
Am. J. Physiol. 234,1; H 215 (1978)

BETTICE, J.A., B.C. WANG and E.B. BROWN JR.: Intracellular buffering of heart and skeletal muscles during the onset of hypercapnia.
Respir. Physiol. 28; 89-98 (1976)

BRODY, H.: Carbon dioxide dissociation curve of frog heart muscle.
Am. J. Physiol. 93; 190-196 (1930)

BROWN, E.B. JR. and A. MOWLEM: potassium loss from the heart during the immediate posthypercapnic period.
Am. J. Physiol. 198; 962-964 (1960)

CALDERA, C.M., A. CASA, C. ROSSONI and O. VISIOLI: Polyamines and noradrenaline following myocardial hypertrophy.
J. Mol. Cell. Cardiol. 3; 121-126 (1971)

CHESNAIS, J.M., E. CORABOEUF, M.P. SAUVIAT and J.M. VASSAS: Sensitivity to H^+, Li^+ and Mg^{++} ions on the slow inward sodium current in frog atrial fibres.
J. Mol. Cell. Cardiol. 7; 627-642 (1975)

CINGOLANI, H.E., J.C. MARSIGLIA, E.S. BLESA and R. GARCIA: Catecholamine induced myocardial potassium uptake; its relation to adrenergic beta-receptors.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 176; 21-32 (1968)

CINGOLANI, H.E., A.R. MATTIAZI, E.S. BLESA and N.C. GONZALES: Contractility in isolated mammalian heart muscle after acid-base changes.
Circulation Res. 26; 269-278 (1970)

CLANCY, R.L. and E.B. BROWN JR.: In vivo CO_2 buffer curves of skeletal and cardiac muscle.
Am. J. Physiol. 211; 1309-1312 (1966)

CLANCY, R.L., H.E. CINGOLANI, R.R. TAYLOR, T.B. GRAHAM and J.P. GILMORE: Influence of sodium bicarbonate on myocardial performance.
Am. J. Physiol. 212; 917-923 (1967)

CLANCY, R.L., N.C. GONZALES and R.A. FENTON: Effect of beta-adrenergic blockade on rat cardiac and skeletal muscle pH.
Am. J. Physiol. 230; 959-964 (1976)

CORABOEUF, E., E. DEROUBAIX and J. HOERTER: Control of ionic permeabilities in normal and ischemic heart.
Circulation Res. 38; Suppl. I, 93-97 (1976)

ELLIS, D. and R.C. THOMAS: Microelectrode measurements of the intracellular pH of mammalian heart cells.
Nature 262; 224-225 (1976)

ENDO, M.: Calcium release from the sarcoplasmatic reticulum.
Physiol. Rev. 57; 71-108 (1977)

FABIATO, A. and F. FABIATO: Effects of pH on the myofilaments and the sarcoplasmatic reticulum of skinned cells from cardiac and skeletal muscles.
J. Physiol. 276; 233-255 (1978)

FENN, W.O.: The carbon dioxide dissociation curve of nerve and muscle.
Am. J. Physiol. 85; 207-223 (1928)

FRANK, O.: Zur Theorie der elektrischen Transmission.
Z. Biol. 83; 575-585 (1925)

FUCHS, F., Y. REDDY and F.M. BRIGGS: The interaction of cations with the calcium binding site of troponin.
Biochem. Biophys. Acta 22; 407-409 (1970)

FUCHS, F.: Chemical properties of the calcium receptor sites of troponin as determined from binding studies. In: Calcium binding proteins; edited by W. Drabikowski, H. Strzelecka-Golaszewska, E. Carofoli; Amsterdam, Elsevier Scientific pp 1-27 (1974)

GASKELL, W.H.: On the tonicity of the heart and blood vessels.
J. Physiol. 3; 48-75 (1880)

GOLTZ, D., E. STEIL, R. GÜLCH und R. JACOB: Einfluss eines mehrwöchigen Schwimmtrainings auf das Mechanogramm des Rattenventrikelmyokards.
Pflügers Arch. 335; R 14 (1972)

GONZALES, N.C., H.G. WEMKEN and N. HEISLER: Intracellular pH regulation of normal and hypertrophic rat myocardium.
J. Appl. Physiol. 47; 651-656 (1979)

GONZALES, N.C., T. HOJO and E.B. BROWN JR: Myocardial potassium uptake with constant arterial potassium concentration.
J. Appl. Physiol. 24; 498-502 (1968)

GÜLCH, R.W., G. KISSLING, K. GACK und R. JACOB: Methodenkritische Beiträge zur Herzvolumenbestimmung nach dem Auswaschverfahren.
Ärztl. Forsch. 24; 281-289 (1970)

GÜLCH, R.W., W. SICK und R. JACOB: Änderungen der diastolischen Druck-Volumenbeziehungen und deren Konsequenzen für eine Bewertung der Leistungsfähigkeit des Herzens.
Verhandl. d. Deutsch. Ges. f. Kreisl.-Forsch. Bd 37; 159-164 (1971)

HANSIS, M.L.: Veränderungen in der Mechanik des Rattenherzens nach körperlichem Training unter besonderer Berücksichtigung der Druck-Volumen-Beziehungen.
Dissertation, Tübingen (1975)

HALPERN, M.H.: The sino-atrial node of the rat heart.
Anat. Rec. 123; 425-434 (1955)

HALPERN, M.H.: The dual blood supply of the rat heart.
Am. J. Anat. 101; 1-16 (1957)

HECHT, H.H. and O.F. HUTTER: Action of pH on cardiac Purkinje fibers.
In: Electrophysiology of the heart; edited by B. Taccardi and G. Marchetti
Oxford, Pergamon Press; pp 105-123 (1965)

HEISLER, N. and J. PIIPER: Determination of intracellular buffering properties in rat diaphragm muscle. Am. J. Physiol. 222; 747-753 (1972)

HEPP, A., M. HANSIS, R.W. GÜLCH and R. JACOB: Left ventricular isovolumetric pressure-volume relations, "diastolic tone" and contractility in the rat heart after physical training. Basic Res. Cardiol. 69; 516-532 (1974)

HILD, R. und D. SICK: Das Druck-Volumendiagramm des isolierten, spontan schlagenden Katzenherzens. Z. Biol. 107; 57-66 (1955)

JACOB, R., G. EBRECHT, A. KÄMMEREIT, I. MEDUGORAC and M.F. WENDT-GALLITELLI: Myocardial function in different models of cardiac hypertrophy. An attempt at correlating mechanical, biochemical and morphological parameters. Basic Res. Cardiol. 72; 160-167 (1977)

KÄMMEREIT, A., I. MEDUGORAC, E. STEIL and R. JACOB: Mechanics of isolated ventricular myocardium of rats conditioned by physical training. Basic Res. Cardiol. 70; 495-507 (1975)

KATZ, A.M. and H.H. HECHT: The early "pump" failure of the ischemic heart. Am. J. Med. 47; 497-502 (1969)

KISSLING, G. und K. GACK: Quantitative Untersuchungen über das Ausmaß der elastischen Hysterese beim linken Ventrikel des Hundeherzens. Pflügers Arch. ges. Physiol. 316; R13 (1970)

KISSLING, G.: Dynamik und Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels im akuten und chronischen Versuch. Habilitationsschrift, Tübingen (1976)

KISSLING, G. and M.F. WENDT-GALLITELLI: Dynamics of the hypertrophied left ventricle in the rat. Effects of physical training and chronic pressure load. Basic Res. Cardiol. 72; 178-183 (1977)

KISSLING, G. and C. ZIEGLER: A new in situ preparation for measurement of oxygen consumption under isovolumetric conditions. Pflügers Arch. 373; Suppl. R 8 (1978)

KLUG, F.: Über den Einfluß gasartiger Körper auf die Funktion des Froschherzens. Arch. Anat. Physiol.; 435-478 (1879)

KOHLHARDT, M., K. HAAP and H.R. FIGULLA: Influence of low extracellular pH upon the calcium inward current and isometric contractile force in mammalian ventricular myocardium. Pflügers Arch. 366; 31-38 (1976)

KOLIN, A.: An electromagnetic flowmeter. Principle of the method and its application to blood flow measurement. Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 35; 53 (1936)

LADE, R.I. and E.B. BROWN JR.: Movement of potassium between muscle and blood in response to respiratory acidosis. Am. J. Physiol. 204; 761-764 (1963)

LAI, Y.L., B.A. ATTEBERY and E.B. BROWN JR.: Intracellular adjustment of skeletal muscle, heart and brain to prolonged hypercapnia.
Respir. Physiol. 19; 115-122 (1973b)

LAI, Y.L., B.A. ATTEBERY and E.B. BROWN JR.: Mechanisms of cardiac muscle adjustment to hypercapnia.
Respir. Physiol. 19; 123-129 (1973c)

LAKS, M.M., D. GARNER and H.J.C. SWAN: Volumes and compliances in the right and left ventricle of the dog.
Circulation Res. 20; 565-569 (1967)

LAKS, M.M., F. MORADY and H.J.C. SWAN: Myocardial hypertrophy produced by chronic infusion of subhypertensive doses of norepinephrine in the dog.
Chest 64; 75-78 (1973)

LAKS, M.M. and F. MORADY: Norepinephrine- the myocardial hypertrophy hormone.
Am. Heart. J. 91; 674-675 (1976)

LANGER, G.A.: Events at the cardiac sarcolemma; Localisation and movement of contractile-dependent calcium.
Fed. Proc. 35; 1274-1278 (1976)

McELROY, W.I. JR., A.J. GERDES and E.B. BROWN JR.: Effects of CO_2, bicarbonate and pH on the performance of isolated, perfused guinea pig heart.
Am. J. Physiol. 195; 412-416 (1958)

MITHOEFER, J.C., H. KAZEMI, F.D. HOLFORD and I. FRIEDMAN: Myocardial potassium exchange during respiratory acidosis; the interaction of carbon dioxide and sympatho-adrenal discharge. Respir. Physiol. 5; 91-107 (1968)

MONROE, R.G., C.G. LA FARGE, W.J. GAMBLE, A. ROSENTHAL and S. HONDA: Left ventricular pressure-volume relations and performance as affected by sudden increase in developped pressure. Circulation Res. 22; 333-344 (1968)

MORAD, M. and Y. GOLDMAN: Excitation-contraction coupling in heart muscle: membrane control of development of tension. Prog. Biophys. Mol. Biol. 27; 257-313 (1973)

NAKAMURU, Y. and A. SCHWARTZ: Possible control of intracellular calcium metabolism by H^+ concentration: sarcoplasmatic reticulum of skeletal and cardiac muscle. Biochem. Biophys. Res. Commun. 41; 830-836 (1970)

NEAL, J.J., W. HALPERN and T.J. REEVES: Velocity and acceleration of pressure change in heart and arteries. J. Appl. Physiol. 15; 747-749 (1960)

NG, M.L., M.N. LEVY and H.A. ZIESKE: Effects of changes of pH and of carbon dioxide tension on left ventricular performance.
Am. J. Physiol. 213; 115-120 (1967)

OSCAI, L.B., P.A. MOLE and J.O. HOLLORY: Effect of exercise in cardiac weight and mitochondria in male and female rats.
Am. J. Physiol. 220; 1944-1948 (1971)

ÖSTMAN, I., N. SJOSTUND and G. SWEDIN: Cardiac norepinephrine turnover and urinary catecholamine excretion in trained and untrained rats during rest and exercise.
Acta Physiol. Scand. 86; 299-307 (1972)

PANNIER, J.L., J. WEYNE and I. LEUSEN: Effects of pCP_2, bicarbonate and lactate on the isometric contractions of isolated soleus muscle of the rat.
Pflügers Arch. 320; 120-132 (1970)

PENPARGKUL, S. and J. SCHEUER: The effect of physical training upon the mechanical and metabolic performance of the rat heart.
J. Clin. Invest. 49; 1859-1868 (1970)

PENPARGKUL, S., D.I. REPKE, A.M. KATZ and J. SCHEUER: Effect of physical training on calcium transport by cadiac sarcoplasmatic reticulum.
Circulation Res. 40; 134-138 (1977)

POOLE-WILSON, P.A. and G.A. LANGER: Effects of pH on ionic exchange and function in rat and rabbit myocardium.
Am. J. Physiol. 229; 570-581 (1975)

PUHM, M.O.: Mechanik und Kontraktilitätsreserven des linken Rattenventrikels nach langdauerndem Schwimmtraining.
Dissertation, Tübingen (1980)

RIEGLE, K.M. and R.L. CLANCY: The effect of norepinephrine on myocardial intracellular hydrogen ion concentration.
Am. J. Physiol. 229; 344-349 (1975)

SABOROWSKI, F., CH. SCHOLAND, D. LANG and C. ALBERS: Intracellular pH and CO_2 combining curve of hypertrophic cardiac muscle in rats.
Respiration Physiol. 18; 171-177 (1973)

SAFER, B., M. MORAD and J.R. WILLIAMSON: Effect of hydrogen ion concentration on myocardial contractility.
Circulation 48; Suppl. IV, 212 (1972)

SANDLER, H. and H.T. DODGE: Left ventricular tension and stress in man.
Circulation Res. 13; 91-104 (1963)

SCHEUER, J. and S.W. STEZOSKI: Effect of physical training on the mechanical and metabolic response of the heart to hypoxia.
Circulation Res. 30; 418-429 (1972)

SPIKER, D.G. and A.J. SMITH: Effect of hypercapnia on myocardial potassium movement in the dog.
Circulation Res. 30; 535-540 (1972)

STEENBERGEN, C., G. DELEEUW, T. RICH and J.R. WILLIAMSON: Effects of acidosis and ischemia on contractility and intracellular pH of rat heart. Circulation Res. 41; 849-858 (1977)

STEVENSON, J.A.F., V. FELEKI, P. RECHNITZER and J.R. BEATON: Effect of exercise on coronary tree size in rat. Circulation Res. 15; 265-269 (1964)

STROME, D.R., R.L. CLANCY and N.C. GONZALES: Myocardial CO_2 buffering: role of a transmembrane transport of hydrogen or bicarbonate ions. Am. J. Physiol. 230; 1037-1041 (1976)

STROME, D.R., R.L. CLANCY and N.C. GONZALES: Determinants of transmembrane bicarbonate flux during acid-base changes. J. Appl. Physiol. 43; 925-930 (1977)

STROME, D.R., R.L. CLANCY and N.C. GONZALES: Contribution of a transmembrane bicarbonate flux to intracellular acid-base regulation. J. Appl. Physiol. 43; 931-935 (1977)

THOMAS, R.C.: Ionic mechanisms of the H^+ pump in a snail neurone. Nature 262; 54-55 (1976)

THOMAS, R.C.: The effect of carbon dioxide on the intracellular pH and buffering power of snail neurones. J. Physiol. London 255; 715-735 (1976)

ULLRICH, U.J., G. RIECKER und K. KRAMER: Das Druck-Volumen-Diagramm des Warmblüterherzens.
Pflügers Arch. 259; 481-498 (1958)

VAN SLYKE, D.D.: On the measurement of buffer values and the relationship of buffer value to the dissociation constant of the buffer and the concentration and reaction of the buffer solution.
J. Biol. Chem. 52; 525-570 (1922)

VOGEL, S. and N. SPERELAKIS: Blockade of myocardial slow cation channels at low pH.
Am. J. Physiol. 233; C 89-103 (1977)

WANG, H.H. and R.L. KATZ: Effects of changes in cronary blood pH on the heart.
Circulation Res. 17; 114-122 (1965)

WETTERER, E.: Eine neue Methode zur Registrierung der Blutströmungsgeschwindigkeit am uneröffneten Gefäß.
Z. Biol. 98; 26-36 (1937)

WILLIAMSON, J.R., B. SAFER, T. RICH, S. SCHAFFER and K. KOBAYASHI: Effects of acidosis on myocardial contractility and metabolism.
Acta. Med. Scand. Suppl. 587; 95-111 (1975)

WILLIAMSON, J.R., M.L. WOODROW and A. SCARPA: Calcium binding to cardiac sarcolemma.
In: Recent advances in studies on cardiac structure and metabolism. Vol. 5; edited by A. Fleckenstein and N.S. Dhalla, Baltimore University Park Press, pp 61-71 (1975)

WOODBURY, J.W.: Regulation of pH.
In: Physiology and biophysics; edited by T.C. RUCH and H.D. Patton, Philadelphia: Saunders (1965)

ZIMMER, H.G., G. STEINKOPFF und E. GERLACH: Changes of protein synthesis in the hypertrophic rat heart.
Pflügers Arch. 336; 311-325 (1972)

Ich danke Herrn Prof. Dr. R. Jacob für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes als Doktorand an seinem Lehrstuhl. Besonders herzlichen Dank schulde ich meinem Doktorvater, Herrn Priv. Doz. Dr. G. Kissling, der mich während meiner Tätigkeit am Institut betreute. Ohne seine gerne gewährte Unterstützung in Rat und Tat wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.
Vielen Dank sage ich auch Herrn Ercegovac für seine wertvolle Hilfe bei den Experimenten.

Lebenslauf

Am 24. April 1956 wurde ich, Rolf Alexander Walter Beyer, als Sohn des Dr. Herbert Beyer, Hauptgeschäftsführer der Handwerkskammer Reutlingen, und seiner Ehefrau Herta geborene Lentner in Ansbach/Mittelfranken geboren.
Nach der Übersiedlung meiner Eltern nach Reutlingen besuchte ich dort die Grundschule und das Friedrich-List-Gymnasium, wo ich 1975 die Reifeprüfung bestand.
Im Wintersemester 1975/76 begann ich das Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen.
Die ärztliche Vorprüfung legte ich 1977, den ersten Teil des Staatsexamens 1978 ab.
Das Studienjahr 1979/80 verbrachte ich als Austauschstudent und DAAD-Stipendiat an der Universität von Bordeaux/Frankreich.
1981 bestand ich den zweiten Teil und nach Ableistung des Praktischen Jahrs am Städtischen Krankenhaus in Friedrichshafen am 15. Oktober 1982 den dritten Teil des Staatsexamens.
Seit Februar 1978 war ich am Physiologischen Institut der Universität als Doktorand tätig.
Gegenwärtig leiste ich meinen Wehrdienst bei der Bundeswehr in Hamburg ab.